

**NICHT - NEOPLASTISCHE , POLYPÖSE LÄSIONEN
DER COLOREKTALEN SCHLEIMHAUT**

**EINE MORPHOLOGISCHE , MORPHOMETRISCHE
UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNG**

GERALD SCHYMA

1984

Diss. München

1985

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses
Landshut

Direktor: Prof. Dr. med. K.L. Heilmann

NICHT-NEOPLASTISCHE, POLYPÖSE LÄSIONEN DER COLOREKTALEN
SCHLEIMHAUT

Eine morphologische, morphometrische und histochemische
Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
GERALD SCHYMA

aus
Landshut
Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.med. K.L.Heilmann
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med. M.Eder
Dekan:	Prof.Dr.med. W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 1985	

W I D M U N G

Diese Arbeit ist dem langjährigen Hausarzt
und Freund meiner Familie, Herrn Dr. med.
Rudolf Hettwer gewidmet. Nicht zuletzt sei-
nem Engagement und seiner vorbildlichen Tä-
tigkeit als Arzt ist es zuzuschreiben, daß
ich diesen Beruf erwählt habe. Diese Arbeit
sei Dank und Anerkennung zugleich für seinen
Beistand als Arzt und Freund.

Herrn Prof. Dr. Heilmann danke ich für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung. Er war stets ein geduldiger Ansprechpartner, der immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ohne die Hilfe des Labors, deren Mitarbeiter mir die Schnitte und Färbungen anfertigten, und des Sekretariats des Pathologischen Institutes des Städt. Krankenhauses Landshut, das bei der Erstellung des Skripts half, hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Auf diesem Wege allen Beteiligten nochmals ein herzliches

DANKESCHÖN

Inhalt

1. Einleitung
 - 1.1. Allgemeines zum Colonkarzinom
 - 1.2. Anerkannte Präkanzerosen
 - 1.3. Der hyperplastische Polyp
 - 1.4. Der "Juvenile" Polyp
 - 1.5. Die "Transitional Mucosa"
 - 1.5.1. als Präkanzerose
 - 1.5.2. als sekundär regeneratives Phänomen
 - 1.6. Ziel der Arbeit
2. Material und Methoden
 - 2.1. Gruppeneinteilung
 - 2.2. Färbungen
 - 2.3. Vorgehen bei der Auswertung
 - 2.4. Auswertungsbogen für Normalmukosa, "Transitional" Polyp, hyperplastische Polypen und angrenzende Schleimhaut
 - 2.5. Auswertung und Schema für Normalmukosa und "Juvenile" Polypen
 - 2.6. Statistische Methoden
3. Ergebnisse
 - 3.1. Kontrollgruppe
 - 3.1.1. Morphometrische Daten
 - 3.1.2. Verteilung und Anteil der Sialomucine
 - 3.2. "Juvenile" Rektum- und Sigmaschleimhautpolypen
 - 3.2.1. Altersverteilung
 - 3.2.2. Morphometrische Daten
 - 3.2.3. Schleimproduktion
 - 3.2.4. Sialomucinproduktion
 - 3.3. Hyperplastische Rektum- und Sigmaschleimhautpolypen
 - 3.3.1. Altersverteilung
 - 3.3.2. Morphometrische Daten
 - 3.3.3. Sialomucinanteil

- 3 4. An hyperplastische Rektum- und Sigmaschleimhaut-
polypen angrenzende Schleimhaut
 - 3 4.1. Morphometrische Daten
 - 3 4.2. Verteilung der Sialomucinmaxima
 - 3 4.3. Anteil der Sialomucin produzierenden Zellen
im Maximum

- 3 5. Umschriebene Kryptenhyperplasie - "Transitional" Polyp
 - 3 5.1. Altersverteilung
 - 3 5.2. Morphometrische Daten
 - 3 5.3. Verteilung der Sialomucine
 - 3 5.4. Anteil der Sialomucin produzierenden Zellen
im Maximum
 - 3 5.5. Ausmaß der Veränderung im "Transitional"
Polyp im Vergleich zur Normalmukosa
 - 3 5.6. Zusammenhang zwischen Sialomucinproduktion
und struktureller Abweichung
 - 3 5.7. Zusammenhang zwischen Sialomucinverteilung
und struktureller Abweichung
 - 3 5.8. Zusammenhang zwischen Erhöhung der morpho-
metrischen Daten und Sialomucinproduktion

- 3 6. Vergleichende Gegenüberstellung der Gruppen
 - 3 6.1. Zellhöhe
 - 3 6.2. Kryptenhöhe
 - 3 6.3. Kryptendurchmesser
 - 3 6.4. Durchschnittliche Sialomucinproduktion und
Sialomucingehalt der Krypte
 - 3 6.5. Geschlechtsverteilung der o.g. Gruppen und
Rektumkarzinom

4. Diskussion

- 4 1. Untersuchte Läsionen der Colorektalschleimhaut
- 4 2. "Juveniler" Polyp
- 4 3. Hyperplastischer Polyp
- 4 4. "Transitional" Polyp
- 4 5. Schlußfolgerungen

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Unter den Malignomen nimmt das Kolonkarzinom eine führende Stellung ein und ist in den westlichen Ländern weiter im Zunehmen. Es steht bei der Neuerkrankungsrate und der Krebstodesursache bereits an zweiter Stelle (8). Durch die Häufigkeit der rektoskopischen und coloskopischen Untersuchungen aus den verschiedensten Indikationen heraus, und den damit verbundenen routinemäßigen Biopsien, ergibt sich der Wunsch nach einer faßbaren histologischen Veränderung, die im Sinne einer Präkanzerose angesehen werden könnte.

1.2. Es ist bekannt, daß adenomatöse und villöse Polypen, ebenso wie die Polyposis coli und die Colitis ulcerosa als ebensolche Vorstufen gewertet werden können (8). Die o.g. Polypen sind sehr häufig im Coecum oder Colon ascendens lokalisiert (24), wohingegen das Kolonkarzinom mit 40,7 % im Rektum und mit 20,4 % im Sigmoid vertreten ist (8, 27, 49). Untersuchungen zeigen jedoch (9, 40, 41, 48), daß dieser scheinbare Widerspruch durch die unterschiedliche Entartungsrate in verschiedenen Kolonabschnitten zu erklären ist.

1.3. Eine Studie zeigt, daß hyperplastische Polypen im mittleren Teil des Rektums die größte Inzidenz zeigen, was mit der Lokalisation der meisten Kolonkarzinome zusammenfällt (1, 19). Diesem kommt insofern Bedeutung zu, da 40 % der Erwachsenen beiderlei Geschlechts unter 40 Jahren und sogar 75 % der über 40 jährigen hyperplastische Polypen besitzen (19). Morphologische Studien ergaben jedoch, daß zwischen beiden Veränderungen kein Zusammenhang zu sehen ist (1, 42, 43). Der hyperplastische Polyp kann vielmehr als sogenannter "überreifer" Polyp gesehen werden, der eine nicht neoplastische Veränderung darstellt, die sich aus normaler Schleimhaut entwickelt

und kein malignes Potential besitzt (24). Es gibt weiterhin keine Anzeichen dafür, daß sich adenomatöse oder villöse Polypen aus hyperplastischen Polypen entwickeln können (55). Die Lokalisation von hyperplastischen Polypen und Kolonkarzinom, die eine erstaunliche Ähnlichkeit aufweisen, treffen nur für einige Populationen zu und für andere wiederum nicht, was den Schluß zuläßt, daß die Faktoren, die zu hyperplastischen Polypen führen nicht mit denen des Kolonkarzinoms identisch sind (5). Im Gegensatz dazu stehen neueste Untersuchungen (30), bei denen in einigen hyperplastischen (metaplastischen) Polypen adenomatöse und sogar karzinomatöse Veränderungen beschrieben worden sind. Außerdem konnten metaplastische Polypen in "Transitional Mucosa" nachgewiesen werden, wobei ihr histochemisches Verhalten normal war (4, 9, 10, 21, 22, 35). Dies führt zu dem Schluß, daß metaplastische Polypen und Neoplasien auf zum Teil gleiche Einflüsse zurückzuführen sind.

1.4. Eine weitere pathologische Veränderung der Kolonschleimhaut stellt der "juvenile" Polyp dar. Es gibt keinen Hinweis darauf, daß er jemals maligne entarten könne (19). Auch in anderen Untersuchungen wird dem "juvenilen" und entzündlichen Polypen jegliches malignes Potential abgesprochen (17). Es gibt allerdings Fälle, in denen Kolonkarzinome in Zusammenhang mit juveniler Polyposis, adenomatösen Arealen in "juvenilen" Polypen und dem Zusammenreffen von "juvenilen" und adenomatösen Polypen in ein und demselben Patienten diskutiert werden (2, 9, 31, 32, 39). In einigen dieser Fälle gab es eine familiäre Häufung von gastrointestinalen Karzinomen. Überall war eine genetische Disposition nachweisbar, so daß die maligne Entartung ohne das Bestehen einer familiären Belastung nicht gegeben ist.

1.5. Bei der Untersuchung von an Kolonkarzinomen angrenzender Schleimhaut fand man Veränderungen, die von der

Norm erheblich abweichen. "Diese in der Umgebung von epithelialen Neoplasien auftretenden Veränderung ist durch eine Hyperplasie der Krypten, sowie einer Zunahme der Becherzellen auf Kosten der resorptiven Zellen gekennzeichnet (25).

1.5.1. Diese Schleimhautveränderungen finden sich nicht nur angrenzend an Kolonkarzinome, sondern auch in entfernteren Abschnitten des übrigen Kolon (13, 14) und wird als Übergangsmukosa ("Transitional Mucosa" = TM) bezeichnet.

Für die "Transitional Mucosa" kommen drei Möglichkeiten der Deutung in Betracht (47) :

1. Sie stellt eine unspezifische Antwort auf einen sich in der Nähe abspielenden malignen Prozeß dar.

2. Es handelt sich um eine spezifische Reaktion auf ein Malignom.

3. Es handelt sich um eine Irritation der Schleimhaut aus der sich ihrerseits wieder ein Karzinom entwickeln kann.

Einige Autoren (3, 32, 50) gehen davon aus, daß im Normalfall ein schrittweiser Übergang von normaler Mukosa über Hyperplasie und Adenom hin zum invasiven Adenocarcinom zugrunde gelegt werden kann. Für Kozuka (32) besteht sogar eine durchschnittliche Spanne von 15 Jahren als Übergang einer frühen Stufe der Hyperplasie in ein invasives Karzinom. Ausnahmsweise kann man in einigen Fällen auch von einer sogenannten "de novo" Induktion ausgehen.

Bei histochemischen Untersuchungen der "Transitional Mucosa" mit einer Spezialfärbung (HID - AB = high iron diamine-alcian blue) ergab sich, daß die Becherzellen überwiegend Sialomucine produzieren, während die Produktion

der in der Rektumschleimhaut üblicherweise vorherrschenden Sulphomucine weitgehend zurückgegangen war (7, 13, 14, 25, 44, 47). Bei durch DMH (1,2 - Dimethylhydrazine - 2 HCl) im Rattenkolon induzierten Adenocarcinom wies Filipe (13) einen Übergang aus normaler Mukosa über die "Transitional Mucosa" in ein invasives Adenocarcinom nach.

1.5.2. Im Gegensatz dazu fand man (44) bei Colektomien, die aufgrund einer Divertikulitis durchgeführt wurden, ebenfalls Veränderungen im Sinne einer "Transitional Mucosa". Dies veranlaßte anzunehmen, daß es sich hierbei nicht um eine spezifische Antwort auf ein Kolonkarzinom handeln könne. Weiterhin stellte man fest, daß die "Transitional Mucosa" auch in Verbindung mit kleinen hyperplastischen und adenomatösen Polypen gefunden werden konnte.

Listinski und Riddel (37) fanden, daß Kolonmetastasen bei malignem Melanom keine Schleimhautveränderungen hervorriefen, während die Metastasen bei bestehendem Prostatakarzinom überwiegend Sialomucine produzierten. Die "Transitional Mucosa" wird auch von Francin (16) eher als eine Reaktion auf ischämische und entzündliche Stimuli im Sinne eines überschießenden, regenerativen Phänomens gesehen. Dennoch läßt das Auftreten von ausschließlich Sialomucin produzierenden Zellen in der Umgebung von oligotubulären Adenomen darauf schließen, daß es sich nicht nur um eine Sekundärererscheinung bei dieser Art der Mukosaveränderung handeln kann (26).

Es lassen sich grob zwei Lager unterscheiden. Die einen (7, 12, 13, 14) sehen die "Transitional Mucosa" als Veränderung mit malignem Potential an, während andere Autoren (29, 37) mehr das sekundär, regenerative Phänomen in den Vordergrund stellen. Unterstützt wird diese Haltung durch neueste Untersuchungen (17), bei denen Veränderungen im Sinne einer "Transitional Mucosa" bei colitis ulcerosa, juvenilen und entzündlichen Polypen, Colostomien und

Morbus Crohn gefunden worden sind. Dies veranlaßte Francin (17) dazu, die Veränderung als unspezifisch einzustufen und somit als prä malignen Marker auszuschließen. Vom gleichen Autor wurde bereits der "Transitional Polyp" beschrieben, der aus einer umschriebenen Hyperplasie der Krypten besteht, ein verändertes Verhalten der Histochemie im Sinne einer "Transitional Mucosa" aufweist und isoliert, ohne Bezug zu einem Adenocarcinom, vorkommen kann. Dieser "Transitional Polyp" stellt für ihn ein Reservoir für hyperplastische (metaplastische) und adenomatöse Polypen dar, deren weitere Entwicklung von unterschiedlichen Einflüssen abzuhängen scheint. Er hält es für möglich, daß diese, der "Transitional Mucosa" ähnliche Veränderung, unter dem Einfluß von Karzinogenen und entsprechender genetischer Disposition möglicherweise dysplastisch wird. Diese Möglichkeit der malignen Entartung erscheint ihm jedoch so selten, daß er sie als vernachlässigbar einstuft.

Ziel der folgenden Arbeit ist es nun, nicht-neoplastische, polypöse Läsionen der colorektalen Schleimhaut morphologisch, morphometrisch und histochemisch zu untersuchen. Hierzu zählen "Juvenile" Polypen, hyperplastische Polypen und an diese angrenzende Schleimhaut sowie umschriebene Läsionen, von den Klinikern Polypensprosse o.ä. genannt, die aus vergrößerten Krypten besteht und dem von Francin (17) beschriebenen "Transitional Polyp" entspricht.

2 Material und Methoden

2.1 Es wurden insgesamt 165 Fälle morphometrisch, histochemisch und altersstatistisch untersucht. Die Biopsien wurden rektoskopisch, rektosigmoidoskopisch und coloskopisch gewonnen

Gemäß den Diagnosen wurde eine Aufteilung in vier Gruppen vorgenommen:

Gruppe I : 34 Normalbefunde, die rektoskopisch von einem Untersucher gewonnen wurden (Drs. Henke und Strauch) und bei denen kein Anhalt für eine in anderen Darmabschnitten ablaufende Erkrankung zu finden war.

	n	%	Alter
	34	100	44,8
m	12	35	42,0
w	22	65	46,5

Gruppe II : 30 Juvenile Schleimhautpolypen aus Sigmoid und Rektum.

	n	%	Alter
	30	100	43,6
m	11	37	46,9
w	19	63	41,7

Gruppe III : 56 hyperplastische Rektum und Sigma-schleimhautpolypen

	n	%	Alter
	56	100	54,8 (23-89)
m	36	64	53,7 (23-89)
w	20	36	57,6 (31-83)

Gruppe IV : 45 Patienten mit einer umschriebenen Kryptenhyperplasie (Transitional Polyp).

	n	%	Alter
	45	100	57,4 (24-81)
m	15	33	53,0 (24-73)
w	30	67	59,5 (26-81)

2.2. Alle Gewebeproben wurden in 11 %igem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit einer Dicke von 3 - 5 μ m geschnitten. Es wurden Färbungen nach HE und HID - AB (high iron diamine - alcian blue) angefertigt. Bei der zuletzt genannten Spezialfärbung wurde wie folgt verfahren:

Der entparaffinierte Schnitt wurde mittels absteigender Alkoholreihe gewässert und über Nacht bei einer Temperatur von 18 - 25 °C in HID - Lösung (A) inkubiert. Nach gutem Spülen mit aqua dest. wurde die Gegenfärbung mit Alcian blau (B) 15 Minuten lang durchgeführt. Nach erneutem Spülen mit aqua dest. folgte eine Behandlung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe zur Entwässerung. Abschließend wurde 2 mal 5 Minuten Xylol verwendet und mit Eukitt eingedeckt.

HID - Lösung A : 120 mg N.N. Dimethyl-Meta-Phenyldiamine, 20 mg N.N. Dimethyl-Para-Phenyldiamine in 50 cc. aqua dest. + 1,4 cc. FeCl_3 10 % Lösung kühl lagern

Alcian blau B : 1 % Alcian blau 8 GS in 3 % Essigsäure pH 2,5

Die HE - Färbung ist eine derart gebräuchliche Färbung, daß eine Ausführung über den Arbeitsablauf entfallen kann

2 3. Die Auswertung der einzelnen Gruppen wurde nach Möglichkeit nach denselben Prinzipien vorgenommen, um untereinander einen direkten Vergleich herstellen zu können. Weiterhin kamen nur Präparate von Patienten zur Auswertung, die nur eine Veränderung im Sinne der o.g. Gruppen aufwiesen. Mehrfachdiagnosen in ein und demselben Patienten waren ebensowenig zugelassen, wie das Vorhandensein von anderen pathologischen Veränderungen in einem anderen Darmabschnitt.

Die Gruppen I, III und IV wurden nach folgendem Schema ausgewertet:

Alter, Geschlecht Höhe der Entnahmestelle (soweit angegeben), Zellhöhe, Kryptenhöhe, Lokalisation des Sialomucinmaximums und des Anteils der Sialomucin produzierenden Zellen im Maximum. Dabei wurde folgendes Verfahren gewählt:

Die Krypten wurden gedrittelt, dasjenige Drittel der Krypte festgestellt in dem sich die meisten Sialomucin produzierenden Zellen befanden und deren Anteil folgendermaßen dokumentiert:

0 - 25 % Sl. prod.	Becherz.	im Max.	= 1
25 - 50 % Sl. prod.	Becherz.	im Max.	= 2
50 - 75 % Sl. prod.	Becherz.	im Max.	= 3
75 - 100 % Sl. prod.	Becherz.	im Max.	= 4

Die morphometrischen Daten wurden mittels eines "skalierten" Okulars ermittelt.

Abweichend dazu wurde bei den polypös veränderten Krypten die Kryptenhöhe, Anzahl der polypös veränderten Krypten, Schleimproduktion im Verhältnis zur umgebenden Normalmucosa (in %) und der Anteil der Sialomucin produzierenden Zellen (in %) bestimmt.

Nachfolgend der Auswertungsbogen.

2.4

Präparatnummer	Geschlecht			Alter	laufende Nummer			
n= Anzahl der polypös veränderten Krypten +				Höhe der Polypenkrypte im Durchschnitt +				
Schleimproduktion der polypös veränderten Krypten bezogen auf die umgebende Normalmucosa +				Anteil der Sialomucin produzierenden Becherzellen in den Polypenkrypten +				
Nummer der Krypte	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Zellhöhe								
Kryptenhöhe								
Kryptendurchmesser								
75 - 100 % Si								
50 - 75 % Si								
25 - 50 % Si								
0 - 25 % Si								
Oberes Drittel								
Mittleres Drit.								
Unteres Drittel								
Höhe der Entnahmestelle und eventuelle Besonderheiten								

(Die mit + versehenen Spalten fehlen auf den Bögen für die "Transitional Polyps" und der Normalmucosa)

2.6. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des t - Testes für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben ausgewertet. Weiterhin finden sich Angaben über Mittelwerte und Standardabweichungen. Besonderer Wert wurde auf die graphische Darstellung mittels Säulendiagrammen und Kurven gelegt, die sich zum Teil aufgrund der fast gleichen Fallzahlen geradezu anbot. Die Gruppen werden zunächst einzeln abgehandelt, wobei bei den Gruppen II-IV die Ergebnisse der Normalmukosa in Klammern mit angegeben werden. Anschließend werden die für die Diskussion wichtigsten Ergebnisse gegenübergestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Gruppe I - Kontrollgruppe

Die Normalmukosa zeigt einheitliche, zylinderförmige DrüsenSchläuche, die parallel angeordnet sind. Die Krypten sind weder verzweigt noch dilatiert. Eine leichte Schlängelung der Krypten kann öfters beobachtet werden. Die Becherzellen produzieren saure Mukopolysaccharide - in der Hauptsache Sulphomucin.

Die morphometrischen Daten gliedern sich wie folgt:

Kryptendurchmesser: $\bar{x} = 79,2 \mu\text{m}$ (49-117 μm)
 $s = 21,7 \mu\text{m}$

Kryptenhöhe : $\bar{x} = 473 \mu\text{m}$ (341-741 μm)
 $s = 74,1 \mu\text{m}$

Zellhöhe : $\bar{x} = 28 \mu\text{m}$ (19,4-38,8 μm)
 $s = 3,8 \mu\text{m}$

3.1.2. Das Maximum der Sialomucinproduktion liegt im oberen Bereich der Krypte, wie es für den linken Kolon üblich ist (13).

Oberes Kryptendrittel	94 %
Mittl.	" 3 %
Unteres	" 3 %

Innerhalb dieser Maxima war der Anteil der Sialomucin produzierenden Becherzellen:

0 - 25 %	44 %
25 - 50 %	39 %
50 - 75 %	14 %
75 - 100 %	3 %

Nach Zuordnung dieser Prozentwerte zu den in Material und Methoden angegebenen Prozentzahlen (von 1 - 4) ergibt sich ein Durchschnitt von 1,76.

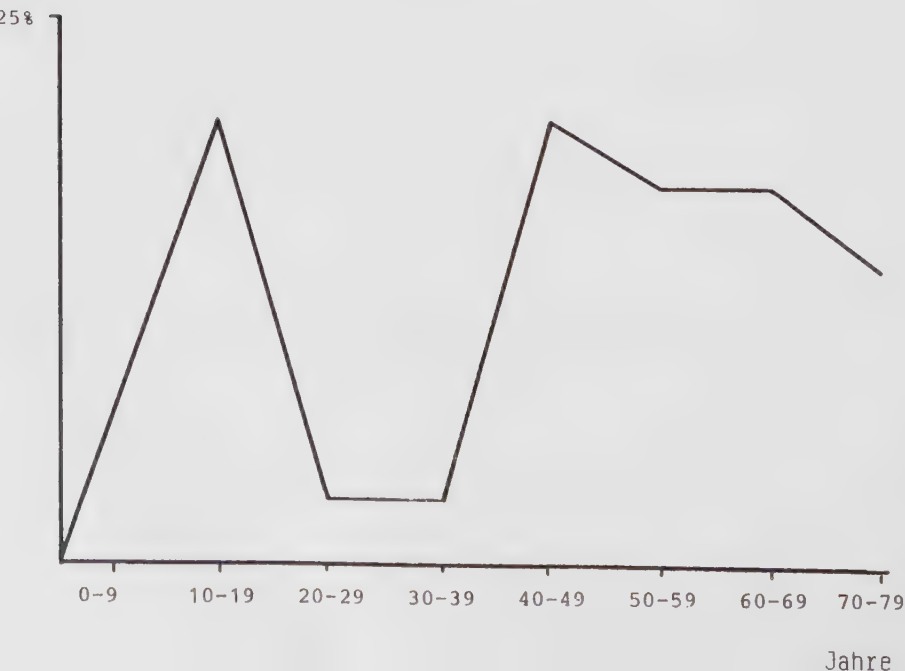
Die bei den weiteren Ergebnissen angegebenen Werte in Klammern beziehen sich auf die Normalmucosa und sollen einen direkten Vergleich zwischen pathologischer Veränderung und Normalschleimhaut erleichtern.

3 2 Gruppe II - "Juvenile" Rektum - und Sigmaschleimhautpolypen

3 2 1 Bei den von uns untersuchten 30 "Juvenilen" Polypen aus Rektum und Sigmoid konnte die von Mazjer et al. (38) aufgestellte Altersverteilung nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu, daß "Juvenile" Polypen eine überwiegend im jugendlichen Alter auftretende Erscheinung sein sollen, waren 67% aller von uns untersuchten Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Nur ein Teil von 27% befand sich im Alter unter 20 Jahren.

Das Geschlechtsverhältnis betrug bei $m = 11$ und $w = 19$ 0.58 : 1

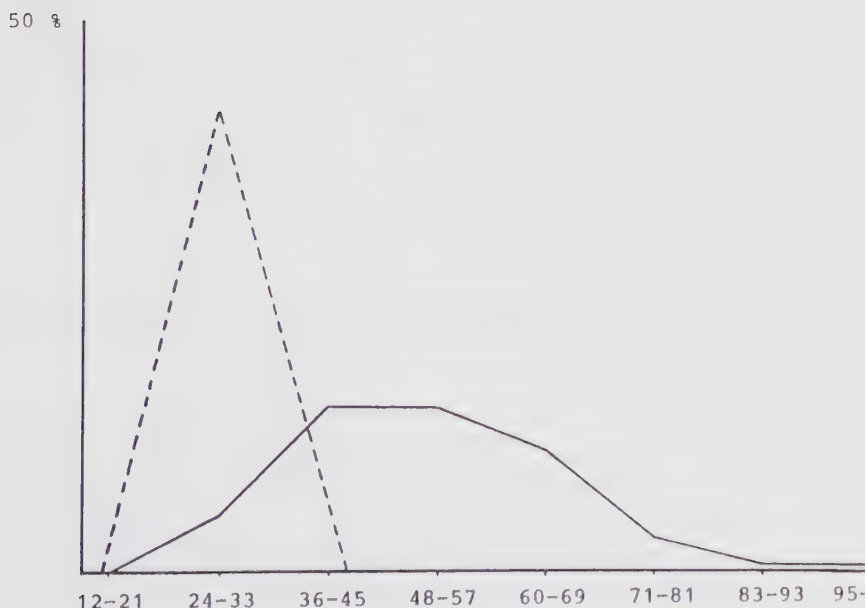
Die nachfolgende Graphik stellt dieses Zahlenverhältnis deutlich dar. Die Masse der Patienten war älter als 40 Jahre. Ein weiteres Maximum war im zweiten Lebensjahrzehnt erkennbar, bei einem Minimum im dritten.



3.2.2. Bedingt durch die Struktur des Juvenilen Polypen ergab sich, daß weder Kryptendurchmesser noch Kryptenhöhe beurteilt werden konnten. Es kamen deshalb nur Zellhöhe, Schleimproduktion und Anteil der Sialomucin produzierenden Zellen zur Auswertung.

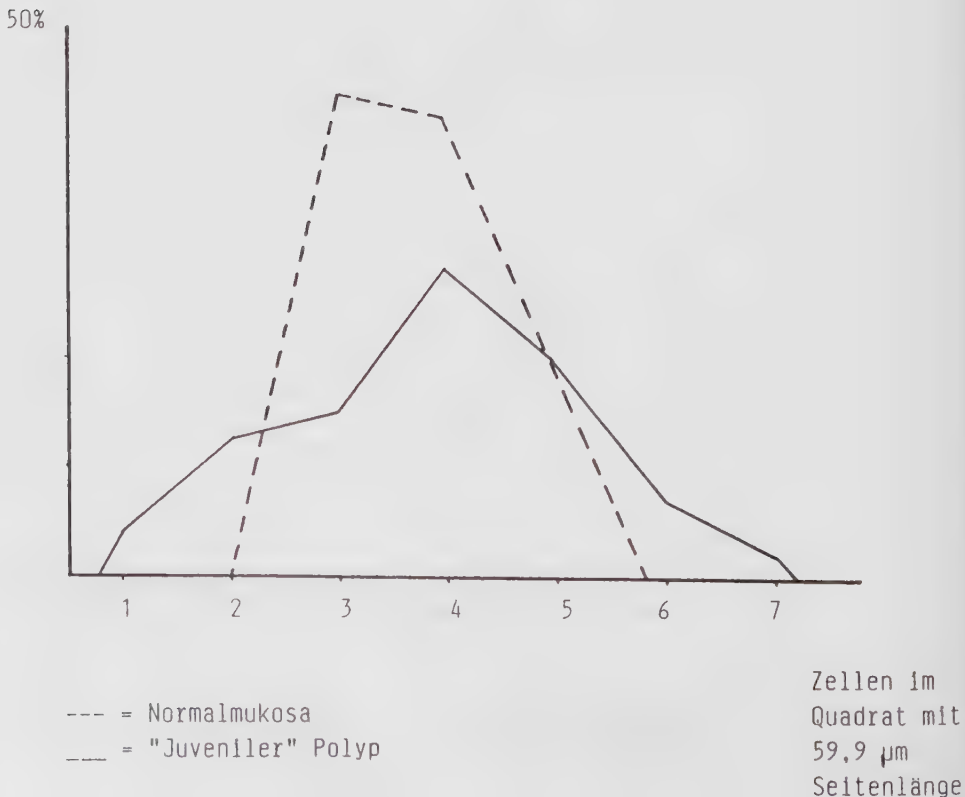
Die durchschnittliche Zellhöhe lag bei $51\text{ }\mu\text{m}$ ($28\text{ }\mu\text{m}$) bei einer Spanne von $22\text{ }\mu\text{m}$ - $105\text{ }\mu\text{m}$ (19 - $39\text{ }\mu\text{m}$). Während sich die Werte der Normalmukosa in einem schmalen Bereich bewegten, lagen sie bei den Juvenilen Polypen zu zum Teil exzessiv erhöhten Werten hin verstreut. Bei einem $p < 0,0001$ war die Zellhöhe signifikant erhöht.

Folgende Kurven geben die Verteilung der Zellhöhen von Juvenilen Polypen und normaler Schleimhaut wieder.



--- = Normalmukosa
— = "Juveniler" Polyp

3.2.3. Zur Beurteilung der Schleimproduktion in "Juvenilen" Polypen wurden die Zellen in einem Quadrat mit einer Seitenlänge von $59,9 \mu\text{m}$ in willkürlich ausgewählten Bezirken des Polypen ausgezählt und mit den auf die gleiche Weise gewonnenen Daten der Normalmukosa verglichen. 28 % der "Juvenilen" Polypen lagen außerhalb der normalen Schleimproduktion. Es kamen sowohl extrem hypo-, als auch hypersekretorische Polypen vor. Auch hier ein ähnliches Bild wie bei der Verteilung der Zellhöhen. Die normale Schleimhaut weist eine konstante Zelldichte auf, während der "Juvenile" Polyp in einem weiten Bereich streut.



3.2.4. Bei der Auswertung der Verteilung der Sialomucin produzierenden Zellen kamen zwei Verfahren zur Anwendung:

- a) Es wurde die Gesamtheit der Sialomucin produzierenden Zellen berücksichtigt. Dabei kam der subjektive Eindruck des Betrachters vom Durchschnitt der Sialomucinproduktion im Polypen zum tragen.
- b) In willkürlich ausgewählten Arealen der Juvenilen Polypen wurde das Verhältnis von Sulphomucin zu Sialomucin produzierenden Zellen durch Auszählen bestimmt. Mit der Kontrollgruppe wurde entsprechend verfahren.

In den einzelnen Juvenilen Polypen fanden wir, daß neben ausschließlich Sulphomucin produzierenden Krypten auch solche mit einem überwiegend aus Sialomucin bestehenden Anteil vorhanden waren.

zu a) Sialomucinverteilung

0 - 25 %	38 %	(44 %)
25 - 50 %	34 %	(39 %)
50 - 75 %	18 %	(14 %)
75 - 100 %	10 %	(3 %)

Die durchschnittliche Sialomucinproduktion lag bei 2,00 (1,76) (s = 1,00)

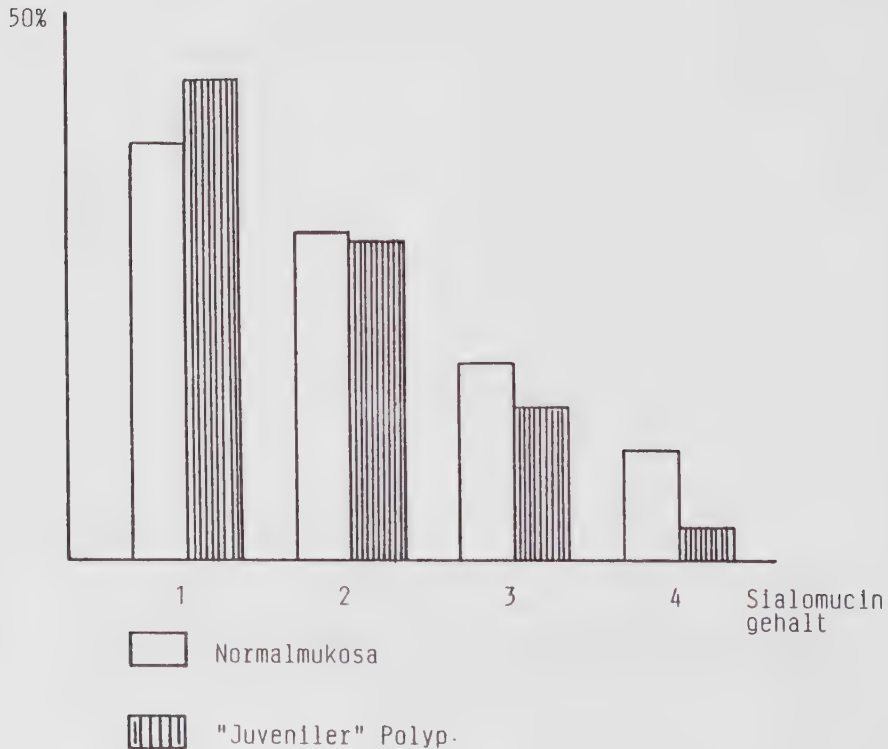
zu b) Auszählung

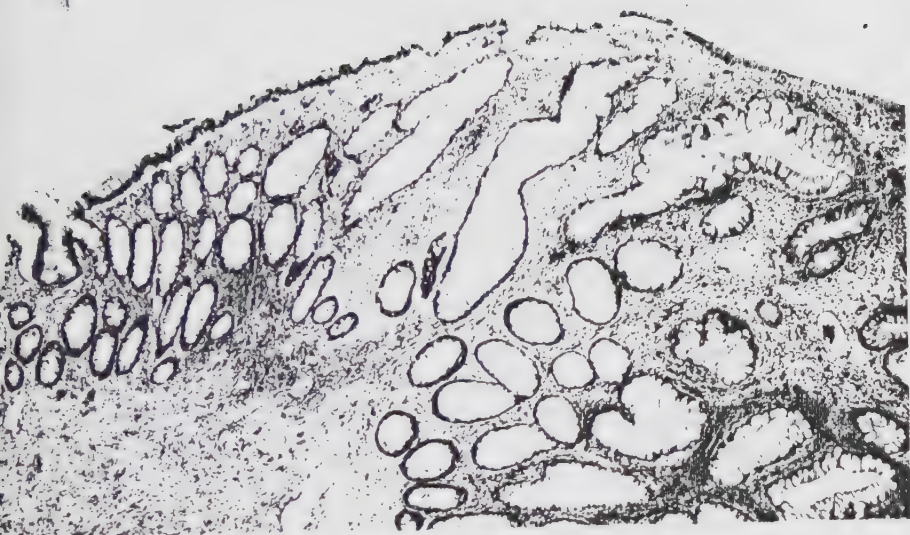
Hier ergab sich bei der Normalschleimhaut ein Verhältnis von 225 : 102 Sulphomucin zu Sialomucin produzierenden Zellen. Dies entspricht einem Anteil von ca. 45 % an Sialomucin produzierenden Zellen an der Gesamtzellzahl.

Beim Juvenilen Polypen lag dieses Verhältnis bei 227 : 148 und entspricht damit einem Anteil von 39 % Sialomucin produzierenden Zellen an der Gesamtzellzahl.

Sowohl bei a) mit einem $p < 0,2$, als auch bei dem direkten Vergleich der Sialomucinproduktion ergab sich kein signifikanter Unterschied zur Normalschleimhaut.

Zur graphischen Gegenüberstellung nachfolgendes Diagramm zu a)





bb zu 3 2 "Juveniler" Polyp HE 60x

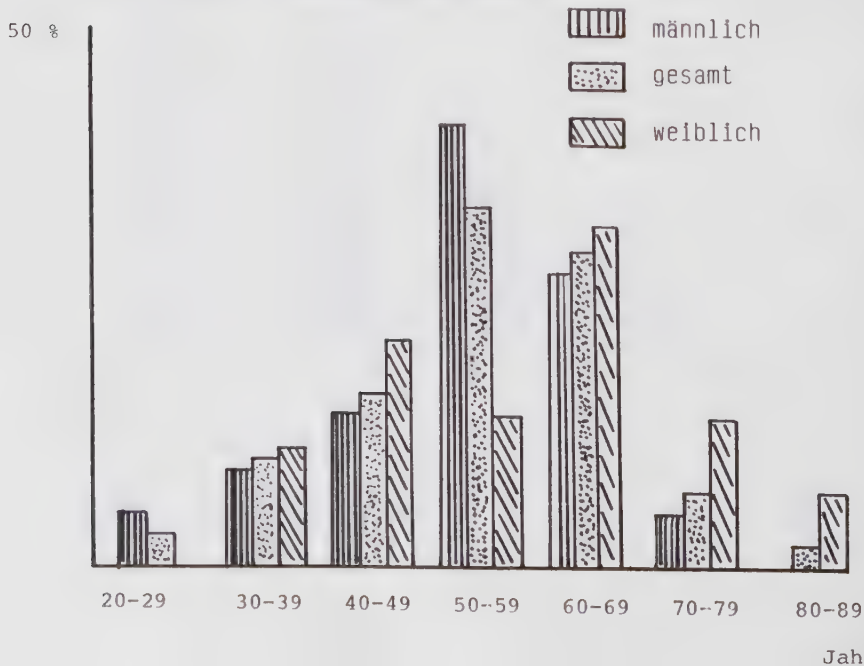
Gruppe III - 3.3. Hyperplastische Rektum- und Sigma-
schleimhautpolypen

3.4. An o.g. Polypen angrenzende Schleim-
haut

3.3.1 Es wurden 56 Präparate untersucht, wobei sich für das Verhältnis männlich zu weiblich für das Rektum ein Wert von 2,4 : 1 und für das Sigma 1,6 : 1 ergab. Männer erkrankten demnach erheblich häufiger an hyperplastischen Polypen, was im Rektumbereich ausgeprägter als im Sigma-bereich der Fall ist.

62 % aller Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahre alt. Nimmt man das 4. Lebensjahrzehnt noch dazu, erhöht sich diese Zahl auf 79 %. Trifft man bei den Männern auf ein Maximum im 6. Lebensjahrzehnt (41 %), so verschiebt es sich bei den Frauen ins 7. (32 %).

Dazu folgende bildliche Darstellung



3.3.2. Soweit die Entnahmehöhe angegeben war, fanden wir im Rektum einen Durchschnitt von 10,5 cm und im Sigma von 21,3 cm. In den Präparaten waren durchschnittlich 14 längsgetroffene, polypös veränderte Krypten zu sehen (3 - 14). Bei der Auswertung der Kryptenhöhe fanden wir ein $\bar{x}$ = 666 μ m (473 μ m) mit einer Spanne von 273 μ m (341 μ m) bis 1209 μ m (741 μ m). Mit einem $p < 0,0001$ ist diese Erhöhung deutlich signifikant. Auch bei der Zelldichte wich der hyperplastische Polyp von der Norm ab. Er wies lediglich einen Durchschnittsprozentwert von 1,84 auf, wobei 1 = 0 - 25 % und 4 = 75 - 100 % bedeutet. Grob gesprochen ist in den hyperplastisch veränderten Krypten die Schleimproduktion also auf etwa die Hälfte der normalen Schleimhaut herabgesetzt.

3.3.3. Ein weiterer Parameter in der Beurteilung der hyperplastischen Polypen war die durchschnittliche Sialomucinproduktion. Sie war mit 1,79 (1,76) gegenüber der Normalschleimhaut nicht erhöht.

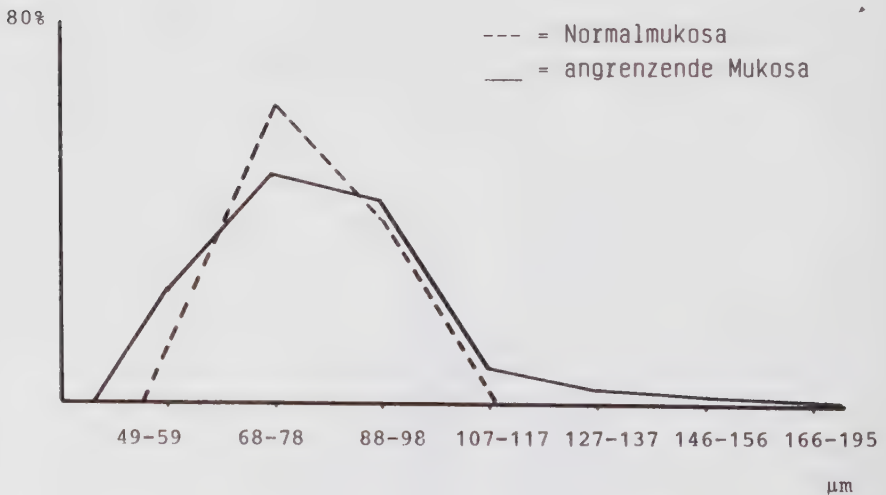
3 4. An hyperplastische Polypen angrenzende Schleimhaut

Hierbei wurde nach folgenden Gesichtspunkten vorgegangen: Zur Auswertung kamen, ebenso wie bei der nachfolgend beschriebenen umschriebenen Kryptenhyperplasie, Zellhöhe, Kryptenhöhe, Kryptendurchmesser, Verteilung der Sialomucin produzierenden Zellen und Anteile dieser Zellen im Maximum. Die angrenzende Schleimhaut wies keine Merkmale der polypös veränderten Schleimhaut auf und war vom Erscheinungsbild her der Normalschleimhaut gleichzustellen. Durch die Abtragungstechnik bedingt konnte jedoch nur ein schmaler Randsaum dieser die hyperplastischen Polypen begrenzenden normalen Mukosa beurteilt werden.

3.4.1. Für die morphometrischen Daten fanden wir folgende Werte:

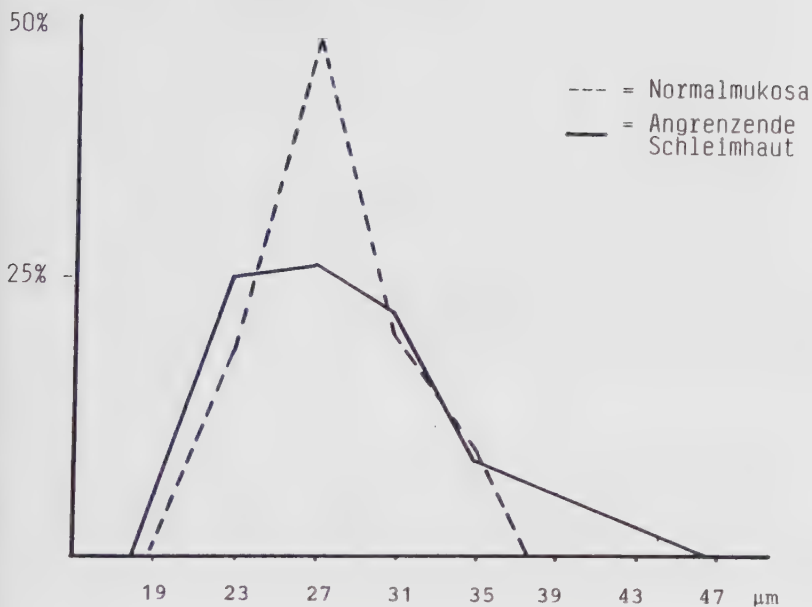
Kryptendurchmesser: $\bar{x} = 86 \mu\text{m}$ (79 μm)
30 μm - 195 μm (49 - 117 μm)
 $s = 24,6 \mu\text{m}$

Dies war mit einem $p < 0,02$ nicht signifikant erhöht. Auf nachfolgender Graphik sind die Verteilung der Kryptendurchmesser der angrenzenden Schleimhaut der normalen Mukosa gegenübergestellt.

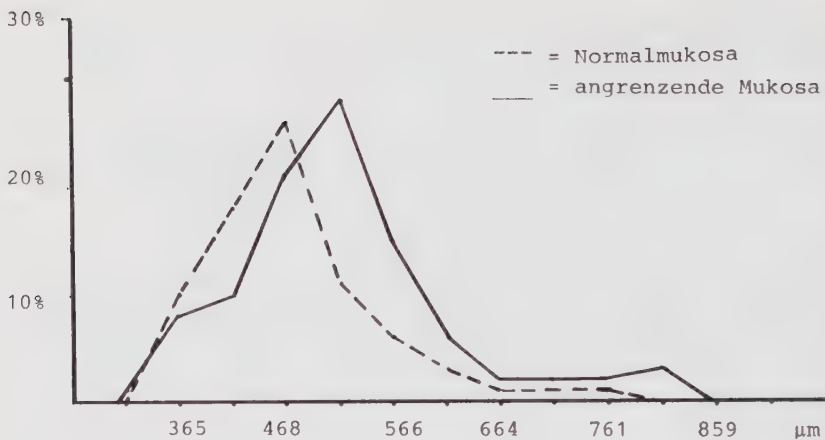


Für die Verteilung der Zellhöhen ergab sich ein ähnliches Bild..

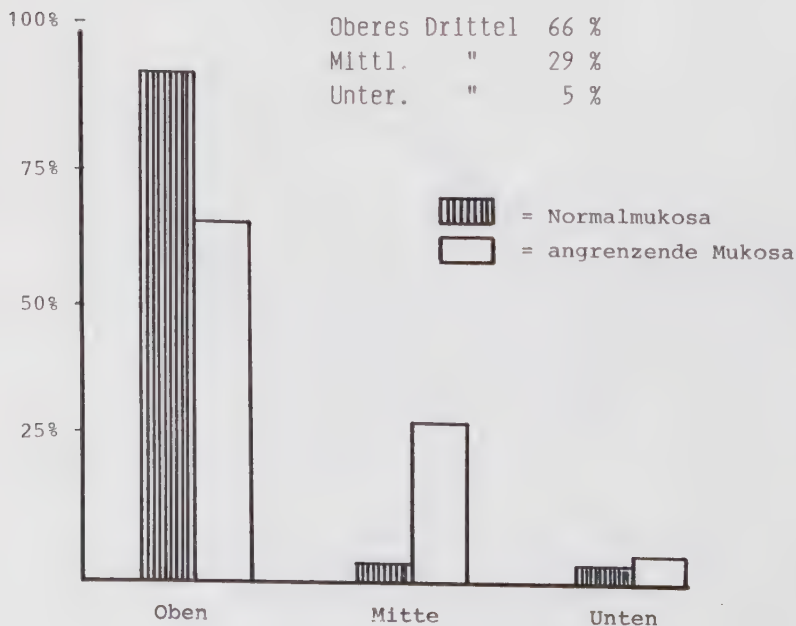
Mit $\bar{x} = 28 \mu\text{m}$ (28 μm) und einer Spanne vom 19,4 - 42,6 μm (19,4 - 38,8 μm) bei einem $s = 5,3 \mu\text{m}$ ergab sich kein Unterschied zum Normalbefund. Allerdings zeigt auch hier die Kurve eine Abflachung mit einer Betonung der höheren Werte.



Bei der Kryptenhöhe allerdings fanden wir eine Erhöhung des Mittelwertes $\bar{x} = 516 \mu\text{m}$ ($473 \mu\text{m}$) mit einer Spanne von $312 - 809 \mu\text{m}$ ($341 - 741 \mu\text{m}$) ($s = 92,6 \mu\text{m}$). Bei der statistischen Auswertung ergibt sich mit einem $p < 0,001$ eine signifikante Anhebung. Dies kommt auch bildlich zum Ausdruck, da sich eine deutliche Verschiebung des Maximums darstellen läßt. Die an hyperplastische Polypen angrenzende Schleimhaut ist also überdurchschnittlich häufig durch eine Verlängerung ihrer Krypten gekennzeichnet, bei sonst normalem strukturellen Verhalten.



3.4.2. Nicht nur die Kryptenhöhe wies eine Abweichung von der Norm auf, sondern auch die histochemischen Ergebnisse. So ergab sich bei der Verteilung der Sialomucin produzierenden Zellen folgendes Bild:

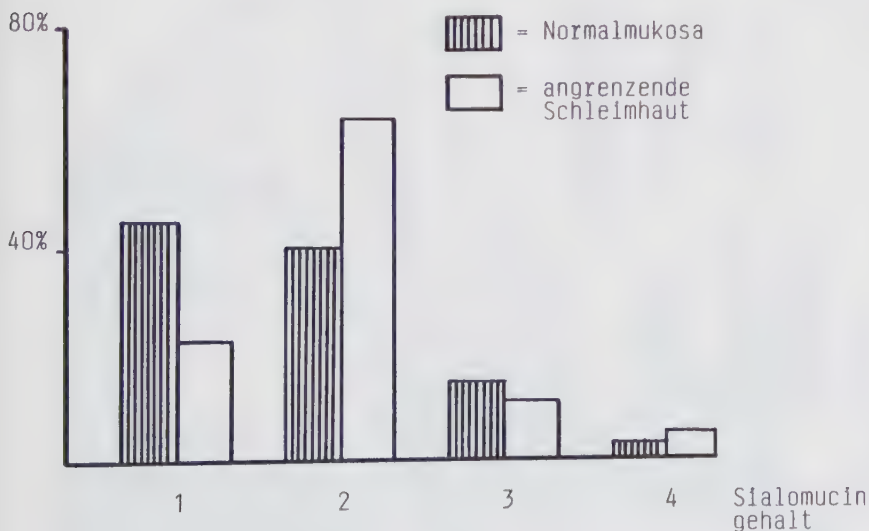


Während in der Normalschleimhaut nahezu alle Maxima der Sialomucinproduktion im oberen Anteil der Krypte lokalisiert sind, ist fast jede dritte Krypte der an hyperplastische Polypen angrenzenden Mukosa mit ihrem Maximum im mittleren Abschnitt vertreten.

3.4.3. Bei der Auswertung des Anteils der Sialomucin produzierenden Zellen im Maximum konnten wir einen leicht erhöhten Durchschnittswert von 1,98 (1,76) feststellen. Statistisch gesehen ist mit einem $p < 0,05$ nur von einer fraglich signifikanten Erhöhung der Sialomucine zu sprechen.

Nachfolgend sind die Werte aufgeschlüsselt und zeichnerisch wiedergegeben.

0 - 25 %	22 %	(44 %)
25 - 50 %	63 %	(39 %)
50 - 75 %	10 %	(14 %)
75 - 100 %	5 %	(3 %)



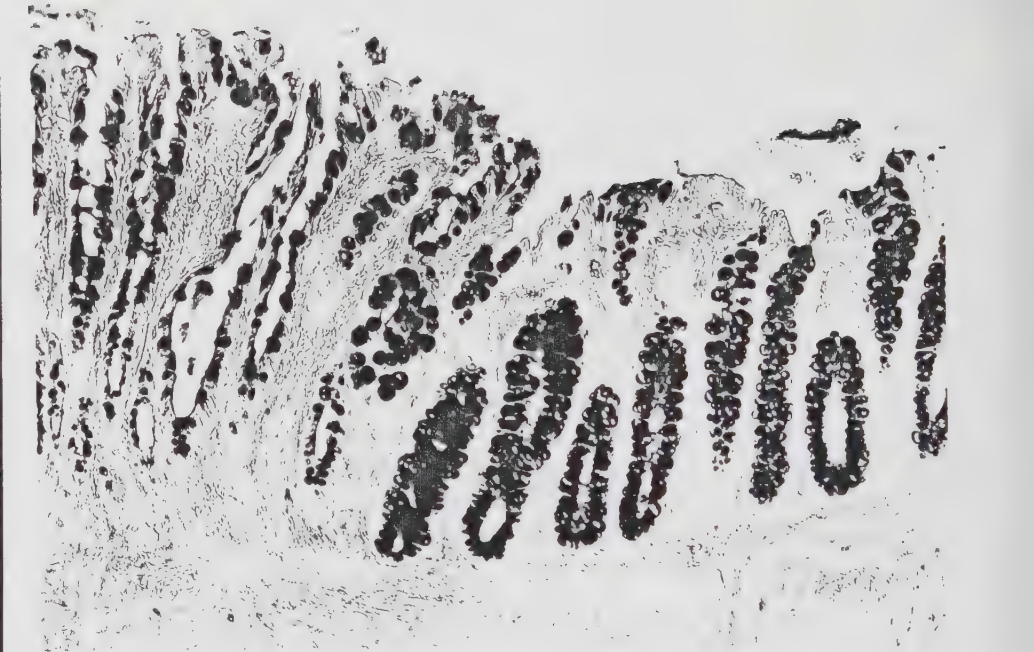


Abb. zu 3.3. und 3.4. Hyperplastischer Rektumschleimhautpolyp HID-AB 400x

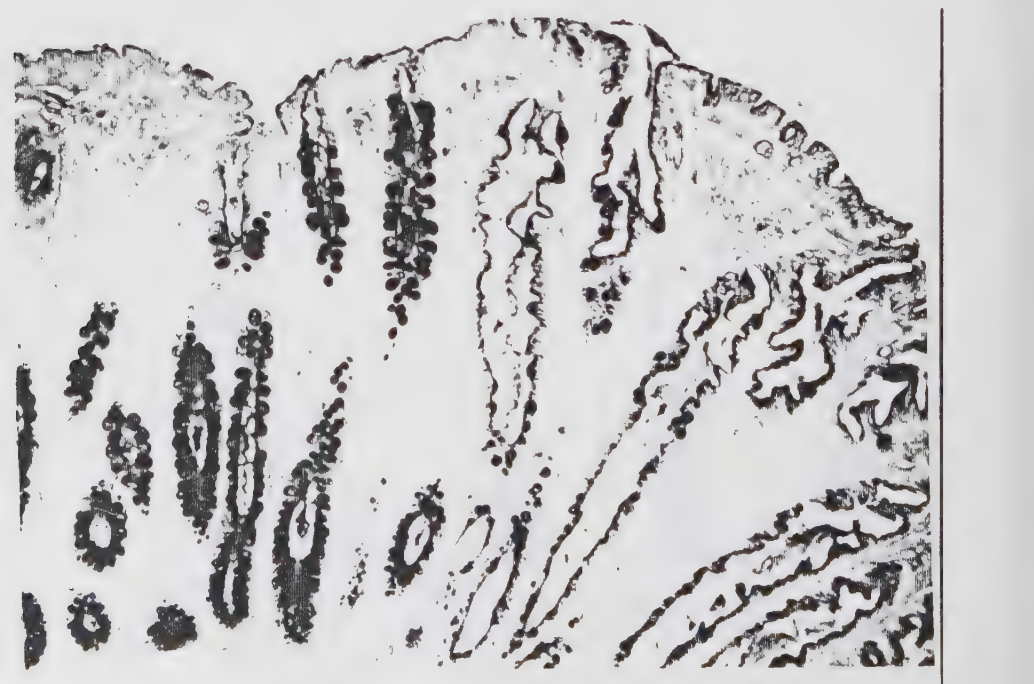
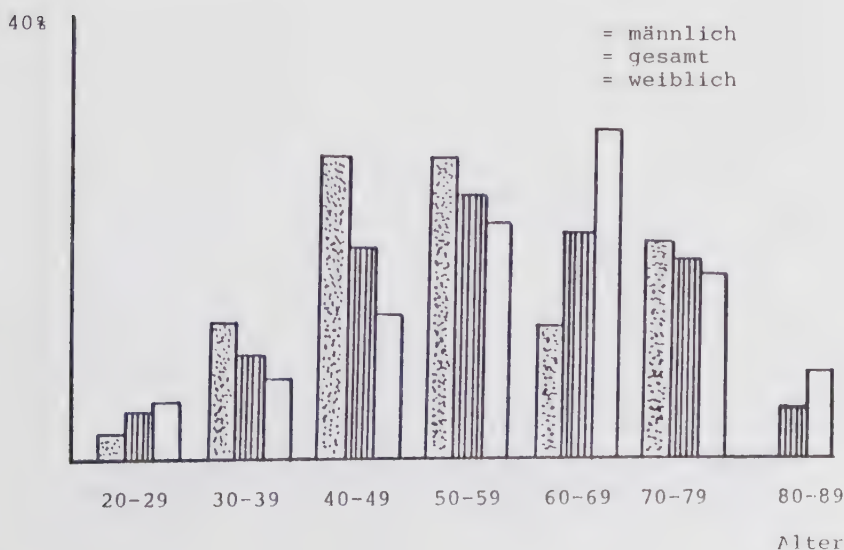


Abb. zu 3.3. und 3.4. Hyperplastischer Rektumschleimhautpolyp HID-AB 400x

3.5. Gruppe IV - Umschriebene Kryptenhyperplasie ("Transitional Polyp")

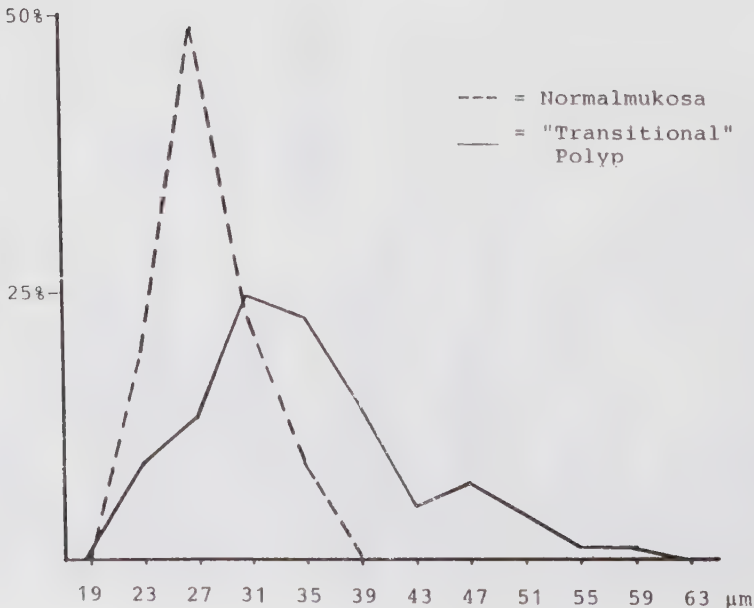
3.5.1. Die 45 untersuchten Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von 57,4 Jahren auf. Das Geschlechtsverhältnis war mit 0,5 : 1 (m : w) in Rektum und Sigmoid gleich. Im Gegensatz zum hyperplastischen Polypen aus Gruppe III dominieren hier die Frauen, deren Durchschnittsalter mit 59,5 Jahren gegenüber den Männern mit 53,0 Jahren deutlich höher lag. Die durchschnittliche Entnahnehöhe bei Rektumbiopsien belief sich auf 11,1 cm. Für das Sigmoid waren keine ausreichenden Daten zu erheben.

Dem nachfolgenden Säulendiagramm liegt die altersstatistische Auswertung von 102 Patienten zugrunde. Man sieht, daß sich bei den Männern ein Maximum um das 40 - 50 Lebensjahr bewegt, während die Frauen am häufigsten um das 60. Lebensjahr den "Transitional Polyp" aufweisen.



3.5.2. Hinsichtlich der Morphometrie und Histochemie wies der "Transitional" Polyp die größten Veränderungen auf. Die Auswertung erfolgte nach den gleichen Kriterien wie bei Gruppe I und IIb.

Eine der auffälligsten Veränderungen waren die vergrößerten Zellen in der umschriebenen Kryptenhyperplasie. Mit einem $\bar{x} = 35 \mu\text{m}$ ($28 \mu\text{m}$) und einer Spanne von $19,4 \mu\text{m} - 58,1 \mu\text{m}$ ($19,4 - 38,8 \mu\text{m}$) lag das $p < 0,0001$ und war damit deutlich signifikant erhöht. Man sieht dies auch an der nachfolgenden Kurve, in der eine Abflachung und Verschiebung der Werte für die Zellhöhen zu erkennen ist.

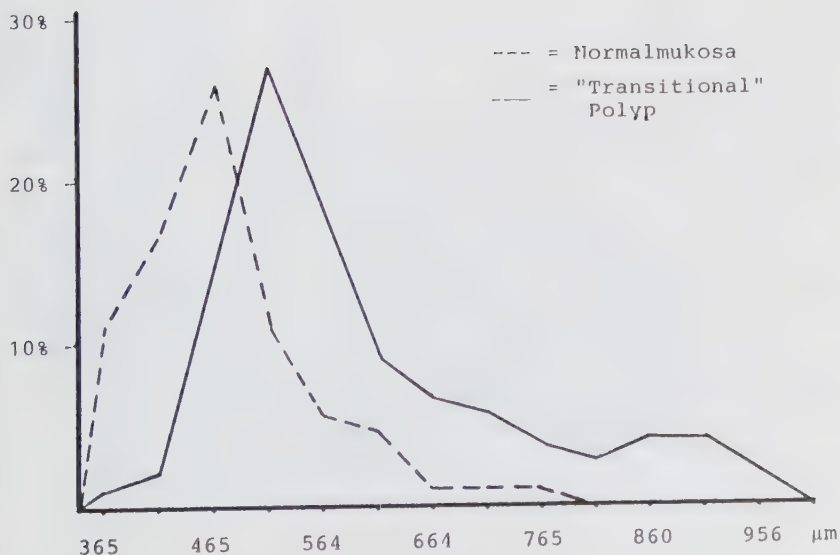


Hinsichtlich der Kryptenhöhe ergibt sich ein ähnliches Bild. Hier finden wir jedoch nicht nur bei einem $p < 0,0001$ eine deutlich signifikante Erhöhung gegenüber der Normalschleimhaut, sondern bei gleichem $p < 0,0001$ ebenfalls eine deutliche Steigerung gegenüber der an hyperplastische Polypen angrenzenden Schleimhaut.

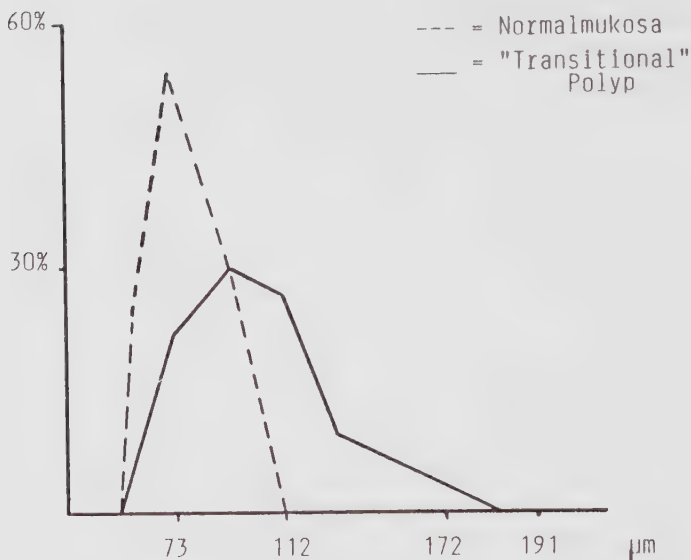
$\bar{x} = 611 \mu\text{m}$ (NM $473 \mu\text{m}$, AS $516 \mu\text{m}$) ($s = 139,4 \mu\text{m}$)

Spanne $380 \mu\text{m} - 956 \mu\text{m}$ (NM $341 \mu\text{m} - 741 \mu\text{m}$)

Betrachten wir die zugehörige Kurve, sehen wir eine Verschiebung zu höheren Werten hin, bei gleicher Form.



Eine wiederum signifikante Erhöhung finden wir auch bei den Werten für die Kryptendurchmesser ($p < 0,0001$). $\bar{x} = 101 \mu\text{m}$ ($79 \mu\text{m}$), $48,8 \mu\text{m} - 185,3 \mu\text{m}$ ($49 \mu\text{m} - 117 \mu\text{m}$). Die bildliche Darstellung zeigt auch hier wieder eine deutliche Verplumpung der Kurve.



Abschließend sei bemerkt, daß die Erhöhung der morphometrischen Werte gegenüber der Normalmukosa ca. 25% betragen hat. Da keine Grenze festgelegt ist, ab wann man eine Krypte als hyperplastisch bezeichnen kann, muß man davon ausgehen, daß der Pathologe bei einer durchschnittlichen Vergrößerung um ein Viertel von einer Kryptenhyperplasie spricht.

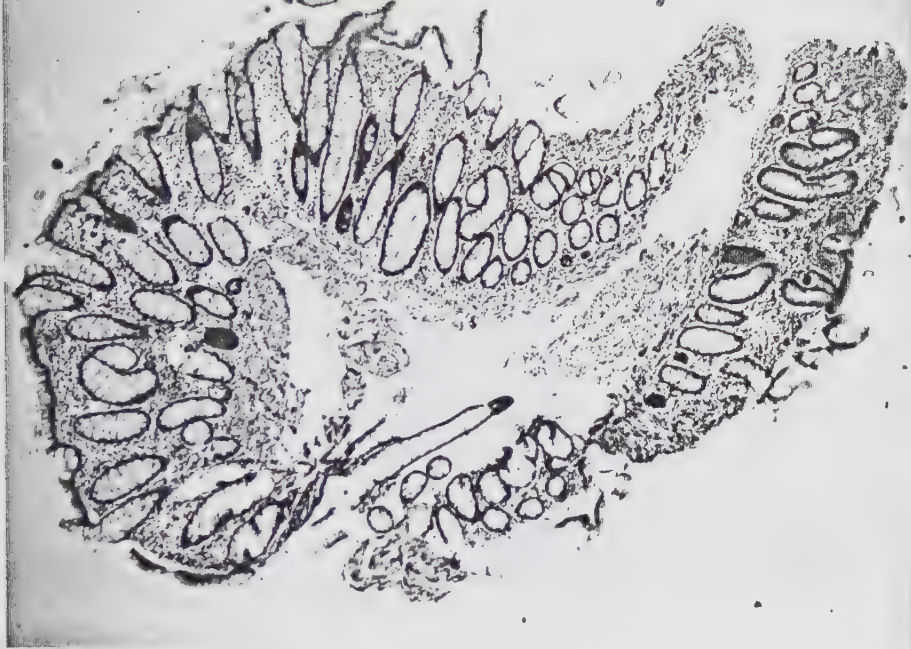


Abb. zu 3.5. "Transitional" Polyp HE 60x

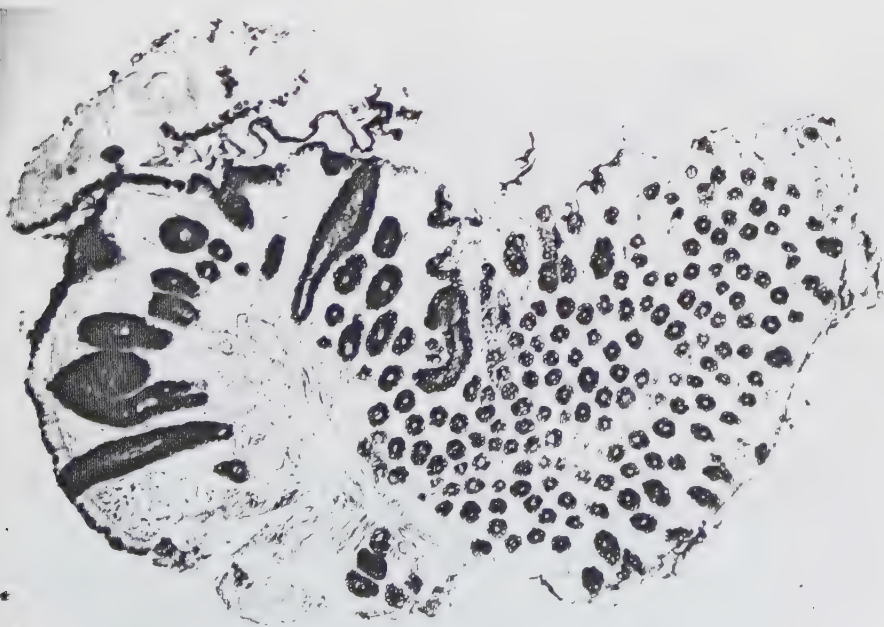


Abb. zu 3.5 "Transitional" Polyp HID-AB 60x

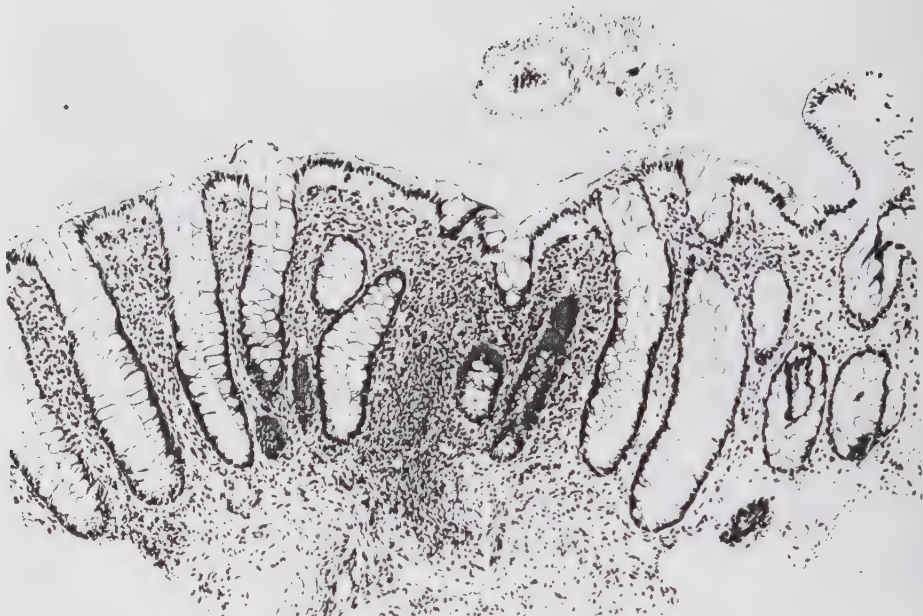


Abb. zu 3.1. Normalmukosa HE 400x

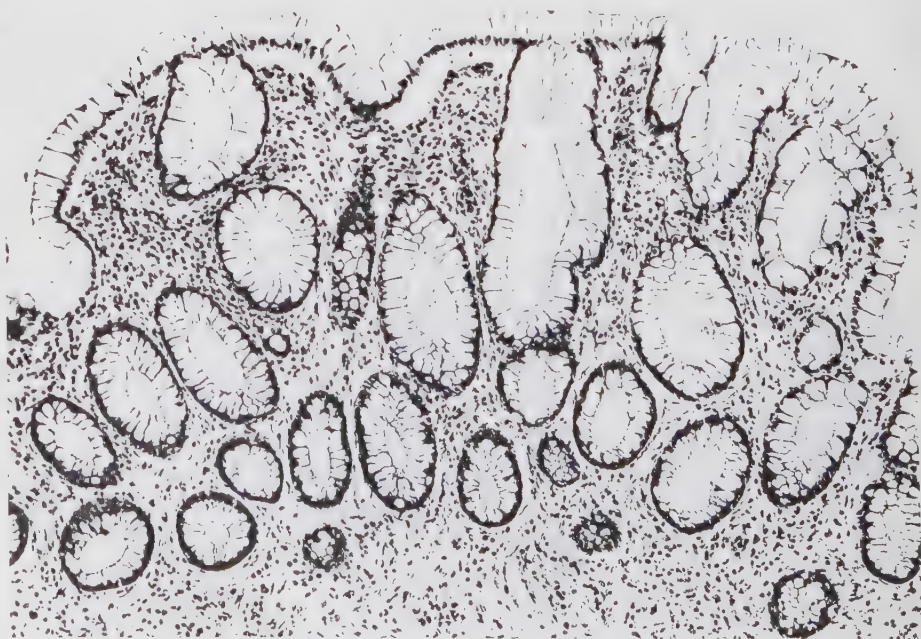
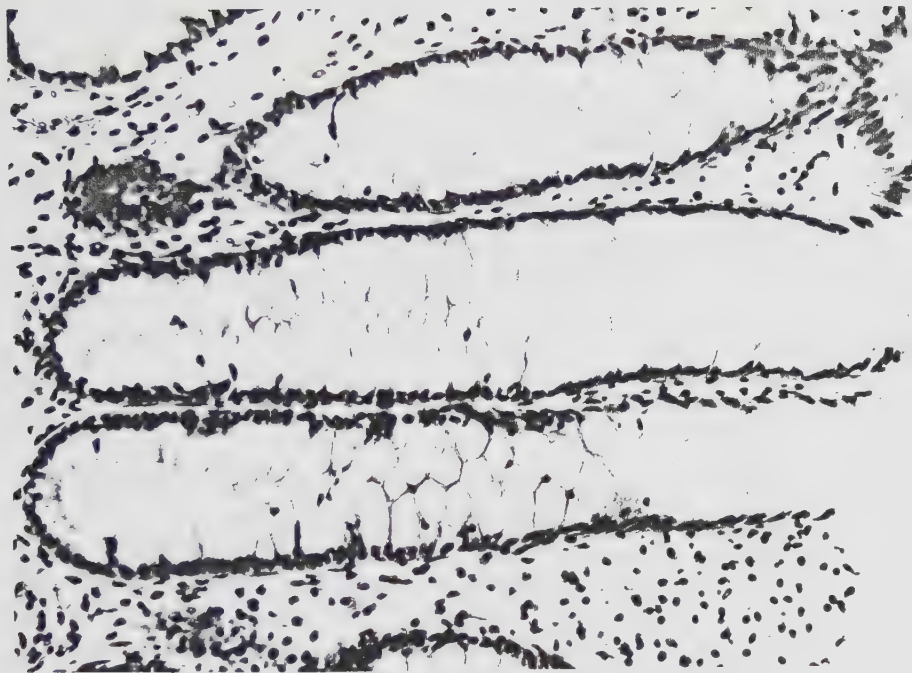


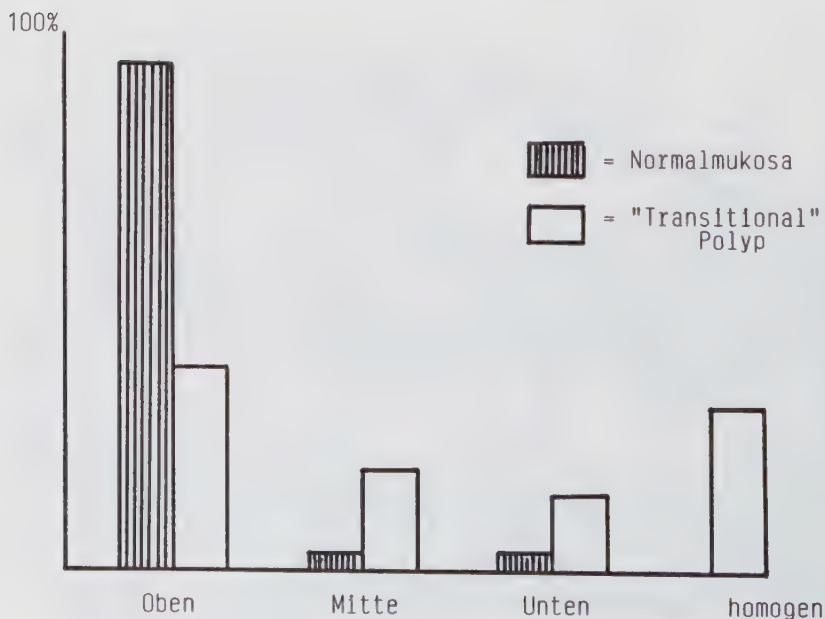
Abb. zu 3.5 "Transitional" Polyp HE 400x



3.5.3. Die histochemischen Ergebnisse des "Transitional" Polyp brachten ebenfalls ein von der normalen Schleimhaut abweichendes Bild. Sowohl bei der Verteilung der Sialomucin produzierenden Zellen, als auch beim Sialomucingehalt der Krypte konnten deutliche Unterschiede herausgearbeitet werden. So stellte sich die Maximaverteilung wie folgt dar:

Oberes Drittel	37 % (94 %)
Mittl. "	17 % (3 %)
Unteres "	12 % (3 %)

Bei 30% der hyperplastischen Krypten war keine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Kryptenabschnitt möglich. In diesen Krypten wurde meist ausschließlich Sialomucin produziert. Im folgenden werden sie mit homogen bezeichnet. Wir finden auch hier, ähnlich der an hyperplastische Polypen angrenzenden Schleimhaut, eine Verschiebung der Maximawerte in den mittleren und unteren Kryptenabschnitt hin.



3.5.4. Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal ergab sich bei der Auswertung des Anteils der Sialomucin produzierenden Becherzellen an der Gesamtzahl im Maximum der Sialomucinproduktion. Während sich die überwiegende Mehrzahl der Zellen in der Normalmukosa im Bereich zwischen 0 und 50% (83 %) bewegten, sah es im "Transitional" Polyp mit 57 % im Bereich von 50 - 100% (NM 17%) ganz anders aus.

1 = 0 - 25%	9% (44 %)
2 = 25 - 50%	34% (39 %)
3 = 50 - 75%	28% (14 %)
4 = 75 - 100%	29% (3%)

Dies entspricht einem Gesamtdurchschnitt von 2,76 (1,76), was eine durchschnittliche Erhöhung um ca. 57% bedeutet. Mit $p < 0,0001$ war dies statistisch deutlich signifikant. Auch im Vergleich mit den anderen, in Gruppe II und III abgehandelten pathologischen Veränderungen war dieser erhebliche Unterschied in der Sialomucinproduktion vorhanden.

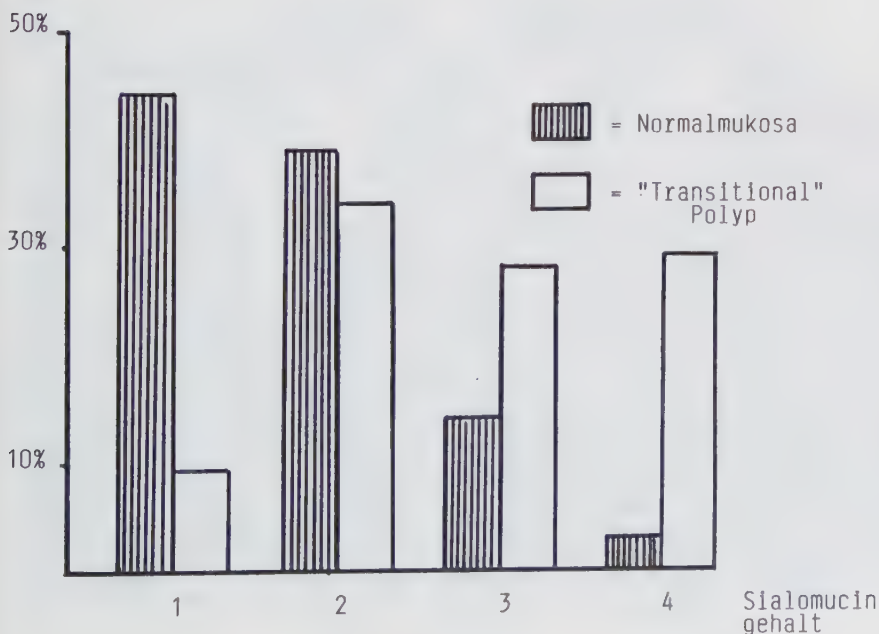




Abb. zu 3.1. Normalmukosa HID-AB 400x

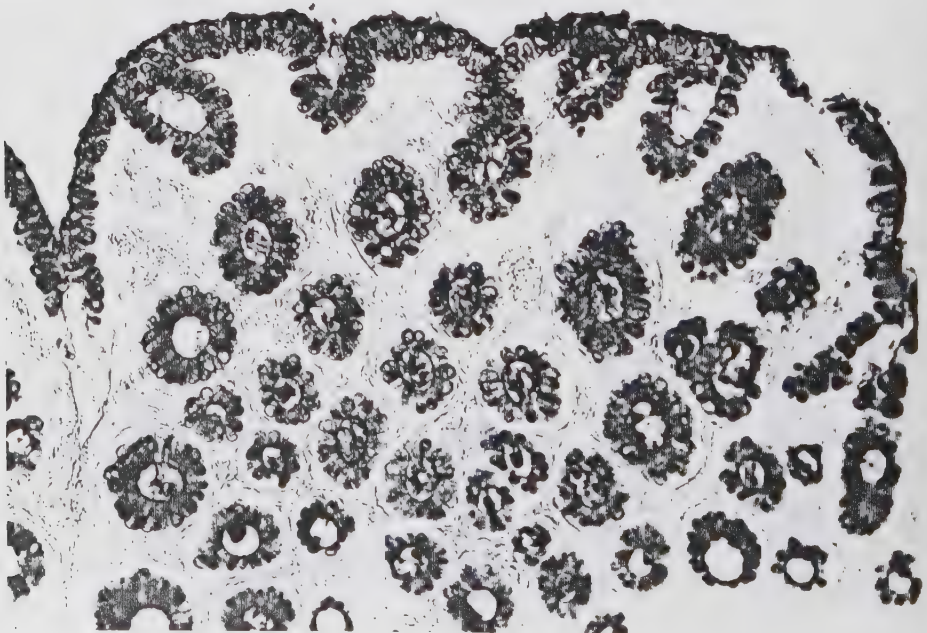


Abb. zu 3.5. "Transitional" Polyp HID-AB 400x

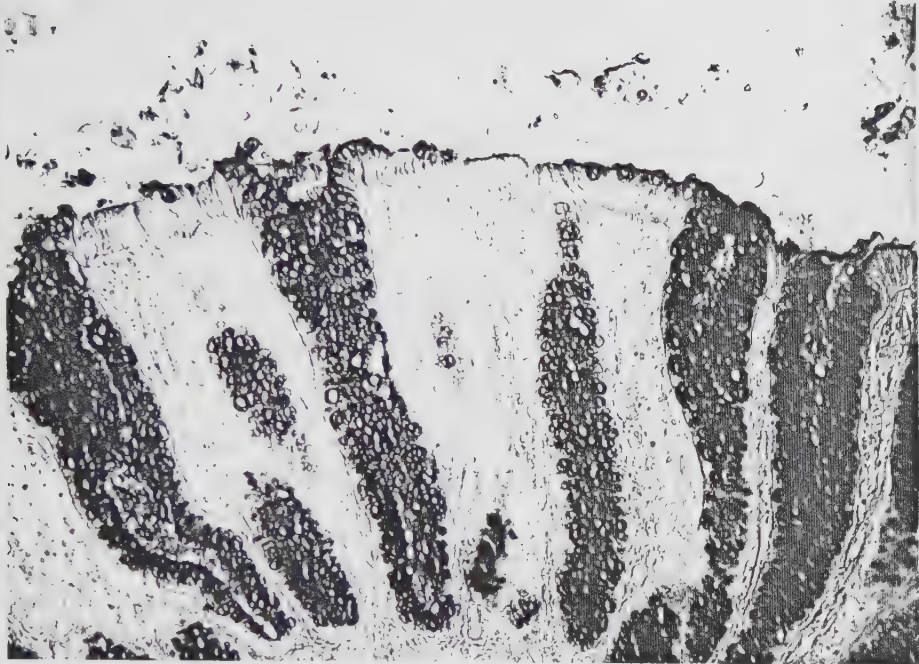


Abb. zu 3.5. "Transitional" Polyp HID-AB 400x

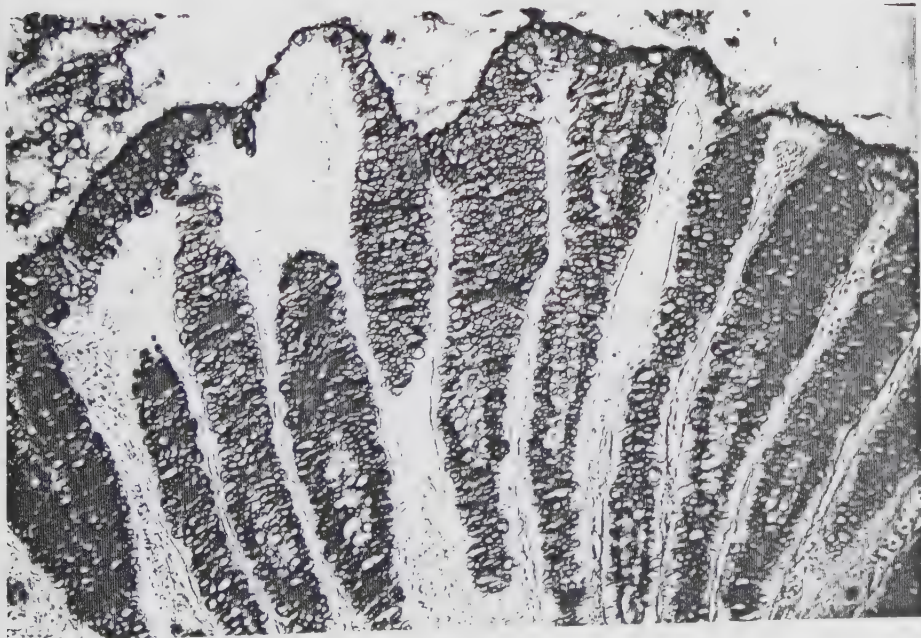
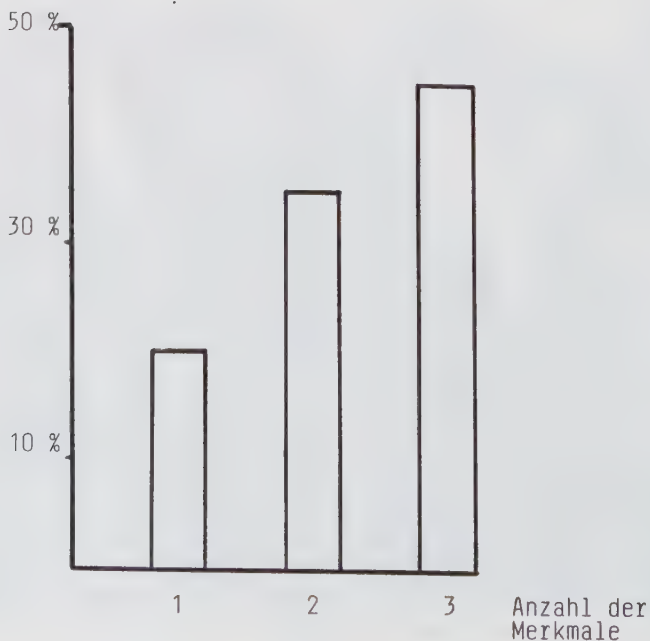


Abb. zu 3.5. "Transitional" Polyp HID-AB 400x

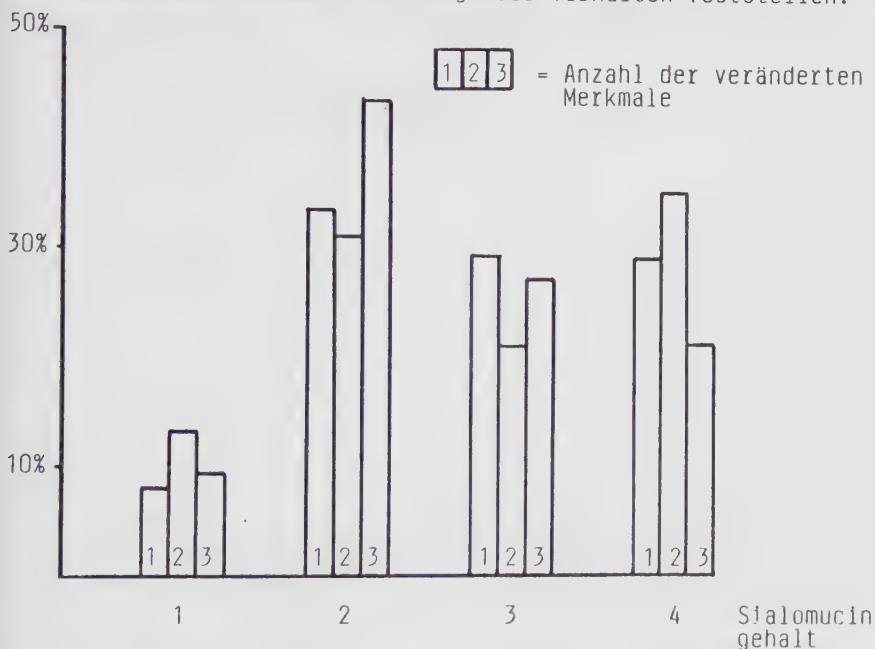
Man sieht, daß eine nicht unerhebliche Anzahl von Krypten (43 %) im Bereich von 0 - 50% lag, was durchaus der Normal-schleimhaut entsprach. Betrachtet man nun die Spanne zwischen 75 und 100%, so weist hier nahezu jede dritte Krypte ein Erscheinungsbild auf, das dem der "Transitional Mucosa" in der Umgebung von Karzinoman entspricht.

3.5.5. Bei einer Aufschlüsselung in wieviel der von uns untersuchten Parameter, Zellhöhe, Kryptenhöhe und Kryptendurchmesser, sich jeweils die Krypten des "Transitional" Polyp von der normalen Schleimhaut unterscheiden, stellte sich heraus, daß

20% nur eine Veränderung aufwiesen
 35% sich in zwei Merkmalen unterschieden
 und 45% sogar in allen drei Parametern über
 dem Durchschnitt der normalen Mukosa lagen.

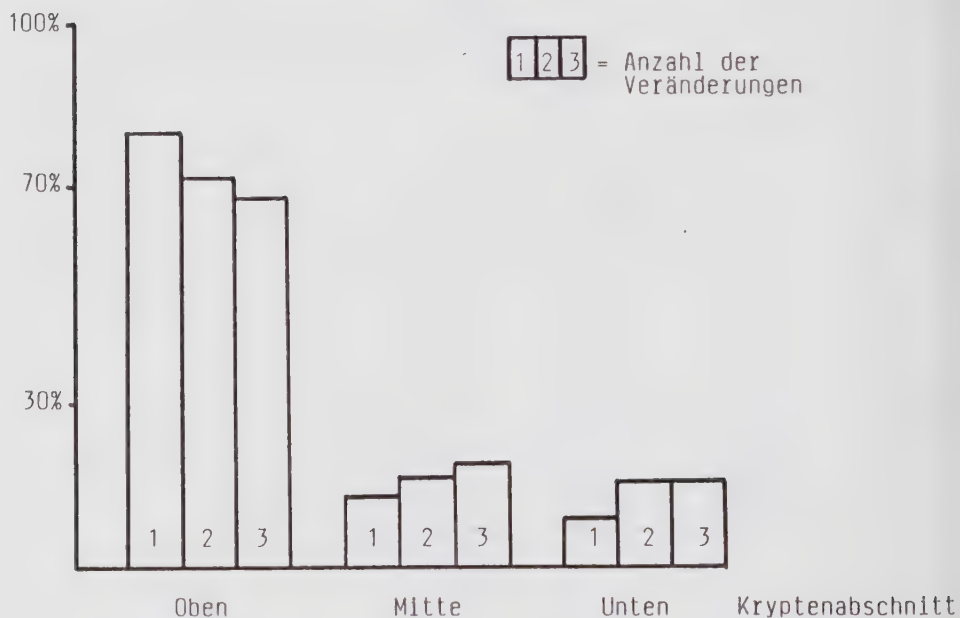


3.5.6. Immerhin wird also bei jeder fünften Krypte, die sich nur durch ein hyperplastisch verändertes Merkmal unterscheidet von einer Kryptenhyperplasie gesprochen. Allerdings sind in nahezu der Hälfte aller Fälle die Krypten allseits dilatiert. Versucht man nun die Anzahl der Veränderungen innerhalb einer Krypte in Beziehung zu deren Sialomucinproduktion zu bringen, so läßt sich folgendes Verhalten feststellen:



Man kann nicht davon ausgehen, daß eine Veränderung aller Merkmale einer Krypte auch zu einer Erhöhung der Sialomucinproduktion führt. Wir finden eher im Gegensatz dazu eine gewisse Abnahme der Sialomucine bei verstärkter Veränderung der Krypte, die jedoch nicht signifikant ist. Aus der Diagnose im HE - Schnitt der Kryptenhyperplasie läßt sich also nicht unbedingt auf einen erhöhten Sialomucingehalt schließen, wenngleich er doch mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 57% zu erwarten ist.

3.5.7. Inwieweit sich die Anzahl der veränderten Parameter innerhalb der Krypte auf das Verteilungsmuster der Sialomucinproduktion auswirkt, soll auf der folgenden Graphik dargestellt werden. Ähnlich der vorangegangenen Untersuchung zeigt sich auch hier, daß die Anzahl der Veränderungen keinen Einfluß auf die Maximaverteilung hat. Das Ausmaß der Veränderung ist auch hier keine Garantie dafür, eine entsprechende histochemische Aussage treffen zu können.



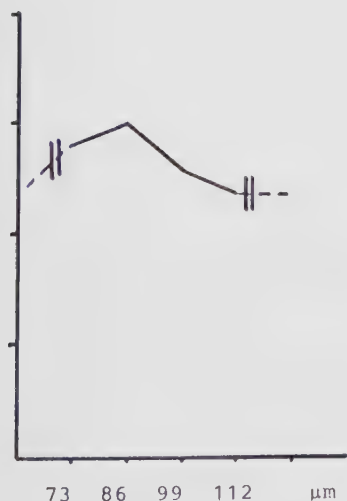
3.5.8. In der folgenden Tabelle sind dem durchschnittlichen Gehalt an Sialomucin im Maximum die entsprechenden Durchschnittswerte für die morphometrischen Daten gegenübergestellt.

Sialomucingehalt	25 - 50 %	50 - 75 %	75 - 100 %
Kryptendurchmesser	106 µm	97 µm	99 µm
Kryptenhöhe	573 µm	677 µm	607 µm
Zellhöhe	36 µm	35 µm	33 µm

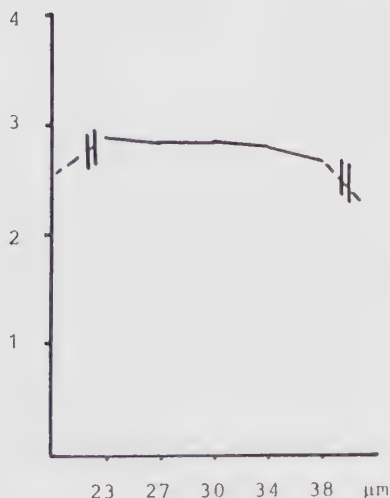
Die Durchschnittswerte alleine lassen noch keine Schlüsse auf Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Kryptenhyperplasie und Sialomucinproduktion zu. Deshalb nachfolgend eine Darstellung von Kryptenhöhe, Zellhöhe und Kryptendurchmesser mit den dazugehörigen durchschnittlichen Sialomucingehalten der Krypte.

(Die gestrichelte Linien geben den Bereich an, in dem eine Zuordnung aufgrund der geringen Zahl der Krypten nicht mehr sinnvoll erschien)

Kryptendurchmesser

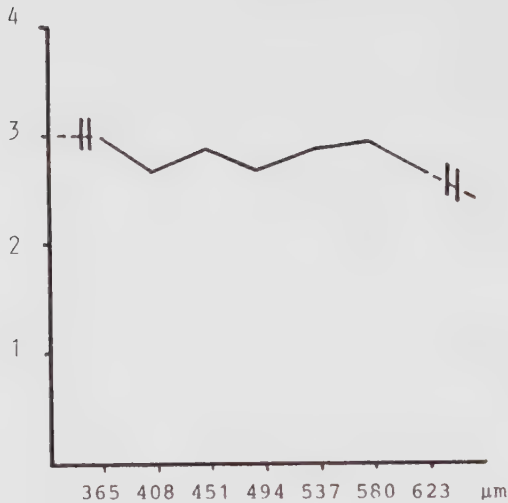


Zellhöhe



(y-Achse = Sialomucingehalt der Krypte)

Kryptenhöhe



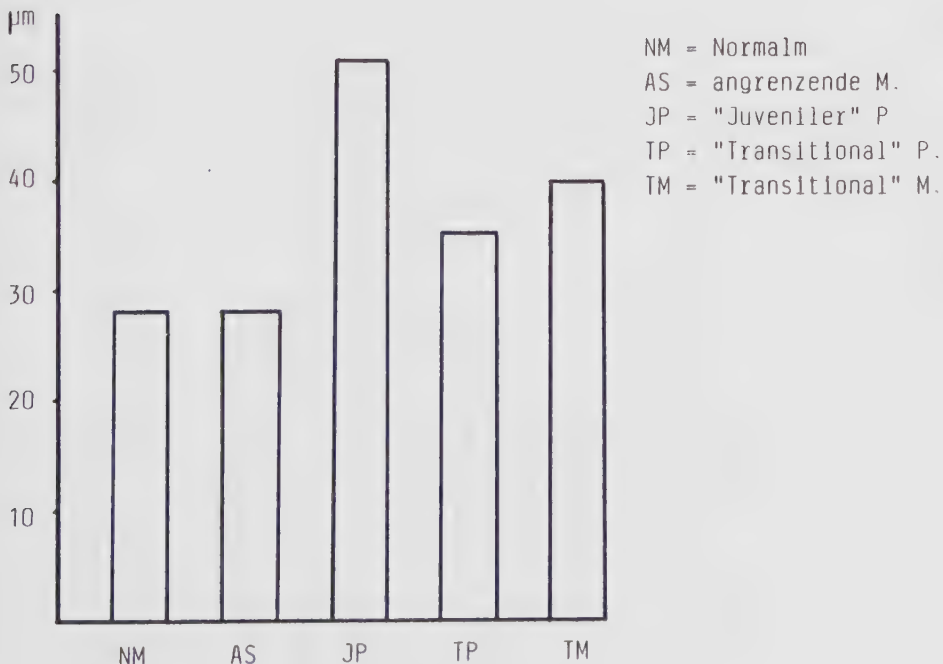
(y-Achse = Sialomucingehalt der Krypte)

Abschließend läßt sich feststellen, daß sich keine Gesetzmäßigkeit zwischen Ausmaß der Kryptenhyperplasie und Sialomucinproduktion abzeichnet. Eine direkte Proportionalität zwischen Kryptenhyperplasie und Anzahl der Sialomucin produzierenden Zellen ist in dieser Arbeit nicht nachweisbar. Dennoch kann man bei mehr als der Hälfte der Präparate mit einem "Transitional" Polyp im HE-Schnitt auf einen erhöhten Sialomucinanteil schließen.

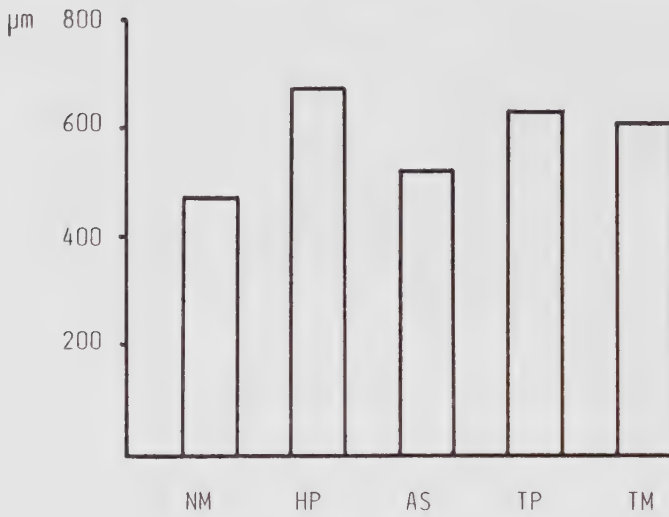
3.6. Vergleichende Gegenüberstellung der Gruppen

Bei der nachfolgenden Gegenüberstellung soll eine weitere pathologische Veränderung mit berücksichtigt werden. Es handelt sich hierbei um an sessile, oligotubuläre Adenome angrenzende Schleimhaut (K.L.Heilmann, Schmidbauer G.), die im Sinne einer "Transitional Mucosa" aufgefaßt werden kann. Da der "Transitional" Polyp in seiner Struktur und in seinem histochemischen Verhalten (Sialomucinproduktion) dieser "Transitional Mucosa" (TM) gleicht, wird sie im Folgenden mit berücksichtigt.

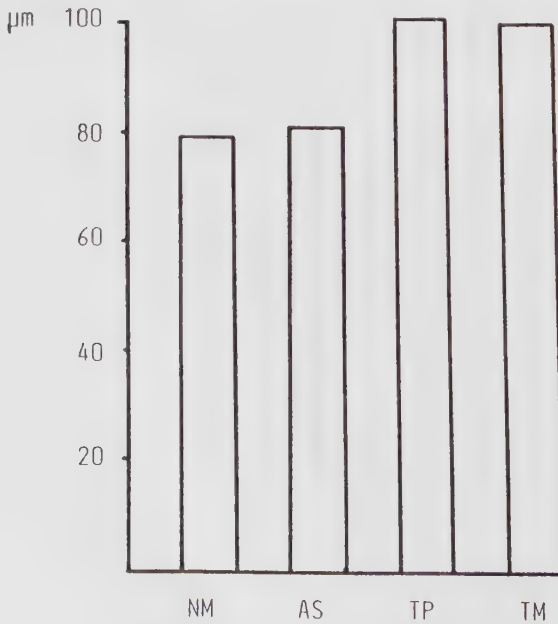
3.6.1. Durchschnittswerte für Zellhöhe.



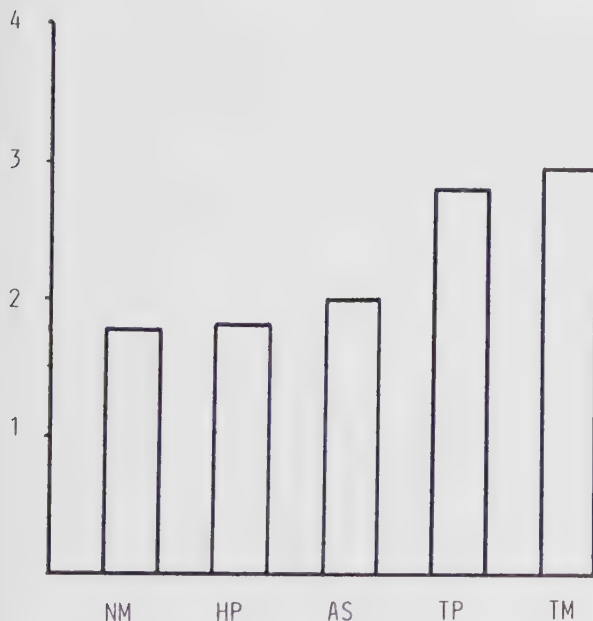
3.6.2. Durchschnittswerte für Kryptenhöhe.



3.6.3. Durchschnittswerte für Kryptendurchmesser.



3.6.4. Interessant ist die Gegenüberstellung der durchschnittlichen Sialomucinproduktion. Deutlich heben sich der "Transitional" Polyp und die "Transitional Mucosa" von den anderen Veränderungen ab. Ihre Durchschnittswerte sind nahezu identisch.

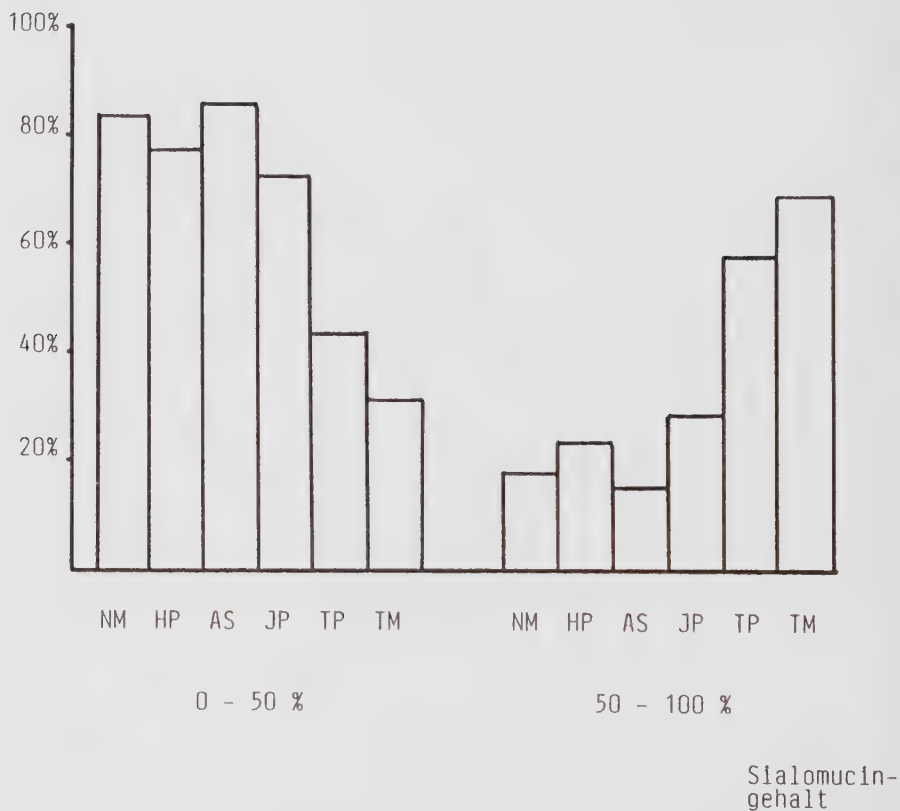


(y-Achse = Sialomucingehalt)

Der Vergleich des Sialomucingehalts im Maximum ergibt, wenn man in zwei Gruppen, 0 - 50 % und 50 - 100 % aufgliedert, eine Verteilung, die die Ausnahmestellung des "Transitional" Polyp und der "Transitional Mucosa" verdeutlicht.

	0 - 50 %	50 - 100 %
Normalmukosa	83 %	17 %
Hyperpl. Polyp	77 %	23 %
Angrenz. Schleimh.	85 %	15 %
TP	43 %	57 %
TM	39 %	61 %

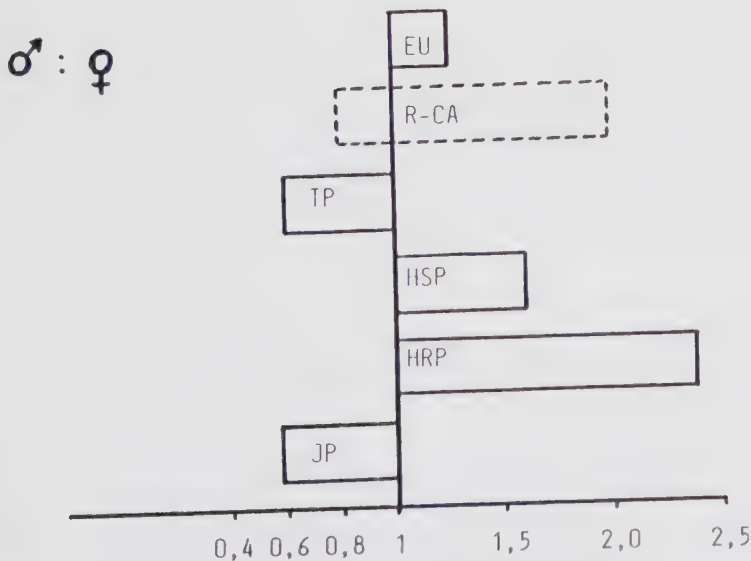
Säulendiagramm der o.g. Tabelle



Der isoliert auftretende "Transitional" Polyp und die "Transitional Mucosa" zeigen die stärkste Störung im Verhältnis der Sulphomucin und Sialomucin produzierenden Becherzellen.

3.6.5. Für die Geschlechtsverteilung ergibt sich folgendes Bild. Beim Kolonkarzinom und hyperplastischen Polypen überwiegen die männlichen Patienten, während der "Juvenile" Polyp und der "Transitional" Polyp vor allem bei weiblichen gesehen wird.

EU = eigene Untersuchung bei Rektumkarzinom
 R-CA = Schwankungsbereich in der Literatur bei Rektumkarzinom
 HSP = hyperplastischer Sigmaschleimhautpolyp
 HRP = hyperplastischer Rektumschleimhautpolyp
 TP = "Transitional" Polyp
 JP = "Juveniler" Polyp



Die Schwankungen im Bereich des Rektumkarzinoms kommen durch die in der Literatur angegebenen unterschiedlichen Werte zustande, die von einem Überwiegen der weiblichen bis zu einem Verhältnis von 2 : 1 zugunsten der männlichen Patienten reicht.

4. Diskussion

4.1. Bei den von uns untersuchten Veränderungen der colorektalen Schleimhaut,

1. "Juvenilen" Polypen aus Sigmoid und Rektum
2. Hyperplastischen Polypen aus Sigmoid und Rektum und an diese angrenzende Mukosa
3. umschriebener Kryptenhyperplasie - "Transitional" Polyp

fanden wir zum Teil deutlich von der Normalschleimhaut abweichende Werte, sowohl morphometrischer Parameter, als auch bei der durch HID-AB Spezialfärbung dargestellten histochemischen Eigenschaften.

4.2. Die beim "Juvenilen" Polypen in der Literatur angegebene Altersverteilung konnte von uns nicht bestätigt werden. Während bei Gibbs und Mazier (19, 38) die überwiegende Mehrzahl der Polypen im Alter unter 20 Jahren anzutreffen waren, fanden wir sie in diesem Altersbereich nur bei etwa einem Drittel aller Patienten, zwei Drittel hingegen zwischen 40 und 70 Jahren. Wir führen dies auf die geringer ausgeprägte Symptomatik des "Juvenilen" Polypen im höheren Lebensalter zurück, während er sich in der Jugend durch zum Teil erhebliche Beschwerden bemerkbar macht. Durch die nun häufig durchgeführten Rekto- und Coloskopien steigt die Rate der entdeckten, klinisch stummen "Juvenilen" Polypen.

Zur Pathogenese des "Juvenilen" Polypen gibt es zwei Theorien:

1. Es handelt sich um eine hamartomatöse Fehlbildung der lamina propria mit normaler epithelialer Komponente. Das histologische und zytologische Erscheinungsbild wird durch sekundäre Ulzeration, Entzündung und Infarzierung verändert (19, 42).

2. Eine lokalisierte Entzündung bewirkt eine Obstruktion der schleimproduzierenden Krypte. Durch die weiter bestehende Sekretion und Proliferation kommt es zu einer Erweiterung der verschlossenen Krypte, schließlich zur Vorwölbung und Polypenbildung.

Letztere Theorie erscheint uns in Anbetracht der hohen Inzidenz des "Juvenilen" Polypen im höheren Lebensalter gerechtfertigt.

Gegenüber der Normalmukosa fiel der "Juvenile" Polyp mit einer durchschnittlichen Erhöhung der Zellgröße auf etwa das Doppelte auf. Es fanden sich im Vergleich zur Norm extrem hypo- als auch hypersekretorische Polypen. Manche Areale in "Juvenilen" Polypen waren fast ausschließlich mit Sialomucin produzierenden Becherzellen ausgekleidet. Diese Bezirke wurden von Francin (17) mit der "Transitional" Mukosa, angrenzend an Karzinome in Zusammenhang gebracht, wobei er hier auf die sekundär regenerative Komponente der "Transitional" Mukosa hinwies, wie sie bei entzündlichen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Divertikulitis) auftreten kann. Die Produktion an Sialomucinen in "Juvenilen" Polypen war gegenüber der Normalschleimhaut nicht erhöht.

4.3. Der hyperplastische (metaplastische) Polyp entwickelt sich durch eine Verlängerung und Erweiterung der Krypten aufgrund einer Erhöhung der Zellzahl durch eine vergrößerte, aber normal lokalisierte Regenerationszone. Es handelt sich also um eine rein quantitative Änderung der normalen Verhältnisse. Die mitotische Aktivität ist herabgesetzt, die Lebensdauer einer Zelle kann verlängert sein und die Wanderung der Zelle von basal nach apikal dauert länger. Somit spricht man beim hyperplastischen Polypen auch vom "überreifen" Polypen (20, 24, 55).

Die polypös veränderten Krypten des hyperplastischen Rektum- und Sigmaschleimhautpolypen unterschieden sich von der Normalmukosa im Wesentlichen durch ihre signifikant erhöhten Krypten bei quantitativer Verringerung der Schleimproduktion auf ca. 50%. Histochemisch entsprach das Verhältnis von Sialomucin zu Sulphomucin der Normalverteilung. Bei der angrenzenden Schleimhaut war ebenfalls, wenngleich nicht so ausgeprägt, eine vermehrte Kryptenhöhe zu verzeichnen. Die Maxima der Sialomucinproduktion waren zum Teil in tiefere Kryptenabschnitte hin verlagert. Bei einem leicht erhöhten Durchschnittsgehalt an Sialomucin konnte jedoch keine statistisch signifikante Erhöhung der Sialomucin produzierenden Becherzellen nachgewiesen werden.

Bei den von uns untersuchten Patienten mit hyperplastischen Rektum- und Sigmaschleimhautpolypen wies das Verhältnis von männlich zu weiblich mit 2,4 : 1 eine erstaunliche Parallele zu dem im deutschen Schrifttum (8, 27) angegebenen Verhältnis beim Rektumkarzinom (m:w 2:1) auf, was bereits bei früher durchgeführten Inzidenzstudien (24) zu Spekulationen im Zusammenhang zwischen hyperplastischen Polypen und Rektumkarzinom geführt hatte. Von den meisten Autoren (1, 3, 4, 20, 21, 23, 40, 41, 51, 55) wird diese Vermutung nach eingehenden Untersuchungen jedoch abgelehnt und der hyperplastische Polyp als benigne Veränderung angesehen, die keine maligne Transformation eingehen kann.

Ein neues Verständnis für den hyperplastischen Polypen gewinnt man durch neueste Untersuchungen (1984) von Jass et al., demzufolge eine hyperplastischer (Metaplastischer) Polyp - Karzinom Sequenz klinisch äußerst unwahrscheinlich ist, wenngleich in einigen der untersuchten metaplastischen Polypen adenomatöse und sogar karzinomatöse Veränderungen beschrieben werden konnten. Außerdem konnte ein Auftreten von metaplastischen Polypen in "Transitional" Mukosa nachgewiesen werden, wobei ihr histochemisches Verhalten dem der Normalmukosa entsprach. Jass J. kam zu dem

Schluß, daß die Einflüsse, die zu einem Adenom oder einem metaplastischen Polypen in der colorektalen Schleimhaut führen ebenfalls dazu geeignet sind, eine maligne Neoplasie zu induzieren, wobei ein direkter Übergang eines metaplastischen Polypen in ein Karzinom nicht wahrscheinlich sein dürfte.

4.4. Beim isoliert auftretenden "Transitional" Polyp stießen wir auf eine Veränderung der colorektalen Schleimhaut, die durch eine umschriebene Hyperplasie der Krypten gekennzeichnet war. Die Werte für Zellhöhe, Durchmesser und Kryptenhöhe waren signifikant erhöht. Neben einer teilweisen Verschiebung der Sialomucinmaxima in tiefer gelegene Kryptenabschnitte, konnten wir einen hoch signifikanten Anstieg der Sialomucin produzierenden Becherzellen im Vergleich zur Normalmukosa nachweisen.

Der "Transitional" Polyp wies in seiner Struktur und seinem histochemischen Verhalten eine deutliche Parallele zu der an oligotubuläre Adenome und der von Filipe (11, 13, 14) beschriebenen, in der Umgebung von Karzinomen auftretenden "Transitional" Mukosa auf. Die Veränderungen waren jedoch nicht in demselben Maße ausgeprägt, wie dies bei o.g. Läsionen der Fall war. Die von uns untersuchten Patienten gaben coloskopisch keinerlei Hinweis auf einen in anderen Darmabschnitten sich abspielenden pathologischen Prozeß. Dies widerspricht der Annahme, daß es sich bei einer derartigen Veränderung um ein rein sekundär, regeneratives Phänomen handeln kann (16, 29, 37). Der "Transitional" Polyp stellt unserer Meinung nach eine Primärläsion auf verschiedene Stimuli dar, die bereits von Francin (15) als Reservoir für metaplastische und adenomatöse Polypen dargestellt wurde, jedoch rückbildungsfähig ist. Die weitere Entwicklung dieser Veränderung scheint einerseits von der genetischen Disposition und andererseits vom persistieren der auslösenden Stimuli abhängig zu

sein. Die morphologische, morphometrische und histochemische Verwandtschaft des "Transitional" Polyp mit der "Transitional" Mukosa, die angrenzend an Adenome und Karzinome gefunden wird, läßt an eine Zwischenstufe der Histogenese von Adenomen denken, wobei die Läsion per se nicht als Präkanzerose zu werten ist. Einen Anhalt für diese Behauptung glauben wir in einem Präparat zu sehen, bei dem innerhalb eines "Transitional" Polyp eine adenomatös veränderte Krypte zu finden ist. Eine weitere Besonderheit der Natur des "Transitional" Polyp als eigenständige Läsion und seiner Verwandtschaft mit präneoplastischen Veränderungen zeigt sich dadurch, daß bei einem Fall von Melanosis coli der "Transitional" Polyp frei von Pigmentablagerungen war, ein Phänomen, daß bei Karzinomen und Adenomen auftritt.

4.5. Diese Arbeit führt zu folgendem Schluß:

Der "Juvenile" und hyperplastische Polyp des Rektum und Sigmoid stellen eine morphologische Veränderung der Colonschleimhaut dar, die sich histochemisch weitgehend im Normbereich bewegen. Ihre Genese ist unterschiedlicher Natur.

Der in seiner qualitativen Schleimproduktion von der Normalmukosa abweichende "Transitional" Polyp, stellt, ähnlich der Übergangsmukosa, eine Reaktion auf Reize verschiedenster Genese dar, auch von Karzinogenen. Aus der Tatsache heraus, daß Schleimhauthyperplasien im Zusammenhang mit Veränderungen der Schleimproduktion eher eine maligne Transformation durchmachen können wie normale Schleimhaut (48), kann der "Transitional" Polyp möglicherweise als Voraussetzung für eine weitere maligne Transformation angesehen werden. Als obligate Präkanzerose kann der "Transitional" Polyp jedoch nicht gewertet werden. Von Interesse wäre eine Langzeitstudie mit Patienten, bei denen eine "Transitional" Mukosa oder ein "Transitional" Polyp diagnostiziert wurde, inwieweit sich hier Adenome oder Karzinome entwickeln.

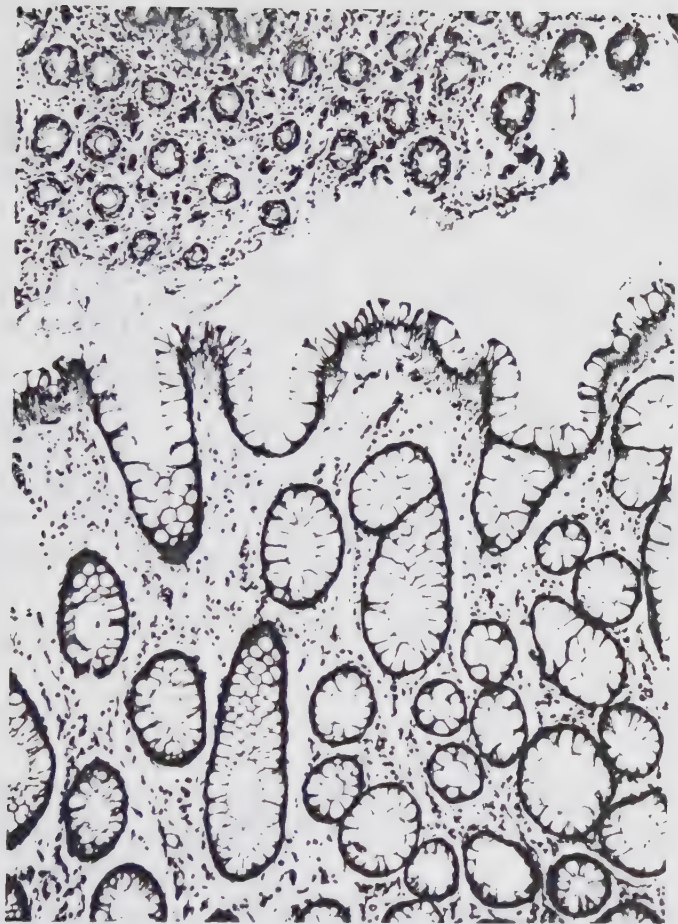


Abb zu 4.4. Zwei Rektumschleimhautpartikel des-
selben Patienten. Während in der Normalmukosa eine
Melanosis coli zu sehen ist, findet man beim
"Transitional" Polyp keine Einlagerungen HE 400x

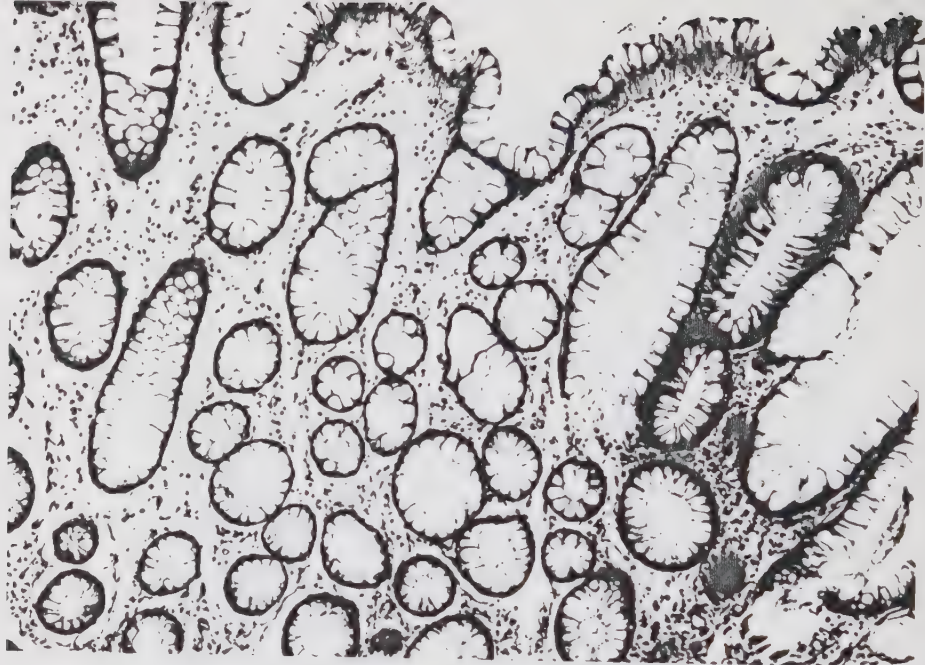


Abb zu 4 4 "Transitional" Polyp mit monotubulärem Adenom HE 400x

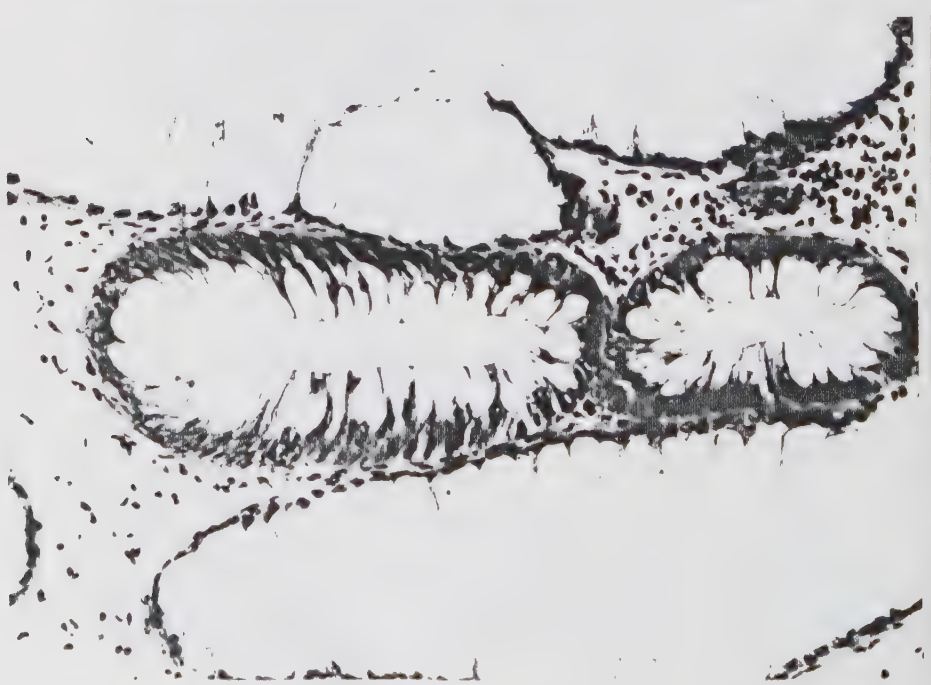


Abb. wie oben 650x

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, nicht-neoplastische, polypöse Läsionen der colorektalen Schleimhaut morphologisch, morphometrisch und histochemisch zu untersuchen.

Untersucht wurden insgesamt Präparate von 165 Patienten, davon 30 "Juvenile" Polypen, 56 hyperplastische Rektum- und Sigmaschleimhautpolypen und an diese angrenzende Mukosa, sowie 45 "Transitional" Polypen und 34 Kontrollen.

Die "Juvenilen" Polypen wiesen eine deutliche Strukturänderung, bei zum Teil extrem hypo-, als auch hypersekretorischer Schleimproduktion auf. Abgesehen von einigen Arealen in denen ausschließlich Sialomucin produziert wurde, war das Verhältnis von Sulphomucin zu Sialomucin produzierenden Becherzellen normal.

Der hyperplastische Polyp fiel durch verlängerte Krypten, bei Absinken der quantitativen Schleimproduktion auf die Hälfte der Norm auf. Gegenüber der Normalmukosa waren die Krypten der angrenzenden Schleimhaut verlängert und wiesen einen leicht erhöhten Durchschnittswert an Sialomucin auf, der statistisch jedoch nicht signifikant war.

Die von Klinikern als Polypensprosse o.ä. bezeichnete und von Francin als "Transitional" Polyp (15) beschriebene Läsion war durch eine Hyperplasie der Krypten gekennzeichnet. Die morphologische und histochemische Ähnlichkeit des "Transitional" Polyp mit der Übergangsmukosa bei Karzinomen und Adenomen läßt sich als Reaktion auf unterschiedliche, auch karzinogene Reize erklären. Er stellt möglicherweise eine Zwischenstufe in der Entwicklung zu metaplastischen Polypen und Adenomen dar, wobei man nicht von einer obligaten Präkanzerose sprechen kann..

Literaturverzeichnis

1. Arthur J F (1968)
Structure and significance of metaplastic nodules in
the rectal mucosa
J Clin Pathol 21, 735
2. Bussey H.J R. (1975)
Familial Polyposis Coli
Johns Hopkins University Press, Baltimore
3. Castleman B., Krickstein HI (1962)
Do adenomatous polyps of the colon become malignant ?
N Engl J Med 267, 469
4. Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G
Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic
colonic epithelium.
Dis Colon Rectum 1979; 22: 152-56
5. Correa P., W Haenszel (1982)
Epidemiology of Cancer of the digestive Tract
Martinus Nijhoff Publishers, 85-91
6. Correa P.
Epidemiology of polyps and cancer
The pathogenesis of colorectal cancer, Morson 10, by
W B Saunders 126-150
7. Dawson P A & Filipe M.I. (1976)
An ultrastructural and histochemical study of the mu-
cous membrane adjacent to and remote from carcinoma of
the colon
Cancer 37, 2388-2398
8. Eder M., Gedigk P. (1977)
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologi-
schen Anatomie
Springer Verlag Berlin 30, 532-535
9. Enterline H T. (1976)
Polyps and cancer of the large bowel.
In current topics in pathology Vol. 63, Pathology of
the gastro-intestinal tract, pp. 105-110, ed.B.C.Morson
Springer Verlag Berlin
10. Estrada RG, Spjut HJ
Hyperplastic polyps of the large bowel
Am J Surg Pathol 1980; 4: 127-33

- 11 Filipe M.I. (1972)
The value of a study of the mucosubstances in rectal biopsies from patients with carcinoma of the rectum and lower sigmoid in the diagnosis of premalignant mucosa.
Journal of Clinical Pathology 25, 123-128
- 12 Filipe M.I. (1979)
Mucins in the human gastrointestinal epithelium: a review.
Investigative and Cell Pathology 2, 195-216
13. Filipe M.I. & Cooke F.D. (1974)
Changes in composition of mucin in the mucosa adjacent to carcinoma of the colon as compared with the normal: a biochemical investigation
Journal of Clinical Pathology 27, 315-318
14. Filipe M I. & Branfoot A.C. (1974)
Abnormal patterns of mucous secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma
Cancer 34, 282-290
- 15 Francin G , A.Scarpa, R.Dina, G Zambani, A Fratton
Transitional Polyps of the Colon
Endoskopy 14 (1982) 174-175
- 16 Francin G ,W.F Grigioni, R.Dina, A.Scarpa & G.Zamboni
Mucin secretion and morphological changes of the mucosa in non-neoplastic diseases of the colon
Histopathology 1983, 7, 707-718
17. Francin G , G Zamboni, R.Dina, A.Scarpa & A Fratton
Juvenile and inflammatory polyps of the colon- a histological and histochemical study
Histopathology 7, 719-728, 1983
18. Francin G A Scarpa, R.Dina, P.Novelli
Transitional and hyperplastic (metaplastic) mucosa occurring in the solitary ulcer of the rectum (in press)
- 19 Gibbs N.M (1978)
Juvenile and Peutz-Jeghers polyps
The pathogenesis of colorectal cancer, Morson 10, by W B.Saunders Company, 21-27
- 20 Gibbs N.M & Katz D. (1978)
Hyperplastic polyps
The pathogenesis of colorectal cancer, Morson 10, by W B.Saunders Company, 14-20
- 21 Goldman H., Ming SC, Hickock DF (1970)
Nature and significance of the hyperplastic polyps of the human colon
Arch. Path., 89, 349-54

22. Grigioni W.F., Alampi G., Martinelli G & Piccaluga A.
Atypical juvenile polyposis
Histopathology 5, (1981), 361-376
23. Grundman (1978)
Colon Cancer
Gustav Fischer Verlag Stuttgart - New York 16, 67
24. Hayashi T., R.Yatani, J.Apostol, G.N. Stemmermann (1974) 9
Pathogenesis of hyperplastic polyps of the colon: a
hypothesis based on ultrastructural and in vitro cell
kinetics
Gastroenterology 66, 347-356
25. Heilmann K.L. (1979)
Zur Identifizierung der Übergangsmucosa in normaler und
karzinomtragender Colon-Rektum-Schleimhaut durch die
High-iron-diamin Alzian-Blaufärbung
Verh. Dtsch.Ges.Path. 63, 523
26. Heilmann K.L., G.Schmidbauer, G.Schyma, (1983)
Histomorphology and histochemistry of small polypoid
lesions of the large bowel
XII World congress of pathology , Tokyo Okt.,
abstracts 10-14
27. Herold G. et al (1982/83)
Innere Medizin
Eigendruck, 229
28. Hill M.J., Morson B.C., Bussey H.J.R. (1978)
Aetiology of adenocarcinoma sequence in large bowel
Lancet i, 245-247
29. Isaacson P. & Attwood P.R.A. (1979)
Failure to demonstrate specificity of the morphological
and histochemical changes in mucosa adjacent to colonic
carcinoma (transitional mucosa)
Journal of Clinical Pathology 32, 214-218
30. Jass J.R. (1984)
A Morphological and Histochemical Study of Metaplastic
Polyps of the Colorectum
Cancer 53: 510-515
31. Kaschula R.O.C. (1971)
Mixed juvenile, adenomatous and intermediate polyposis
coli: report of a case
Diseases of Colon and Rectum 14, 368-374
32. Kozuka S. (1976)
Nature of juvenile polyps in large intestine
Acta pathologica japonica 26, 500-518

- 33 Kozuka S (1975)
Premalignancy of the Mucosal Polyp in the Large Intestine: I Histologic Graduation of the Polyp on the Basis of Epithelial Pseudostratification and Glandular Branching Diseases of the Colon & Rectum Vol. 18, No 6
- 34 Kozuka S., Mokichi N., Takeo O., Shigeki M.
Premalignancy of the Mucosal Polyp in the Large Intestine: II Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps Diseases of the Colon & Rectum, Sept. 1975
- 35 Kurzon RM, Ortega R. & Rywlin AM 1974
The significance of papillary features in polyps of the large intestine
Am J Clin Path 62, 447-54
- 36 Lane N. H Kaplan, R. Pascal (1971)
Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon Divergant patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes
Gastroenterology 60: 537
- 37 Listinsky C M & Riddel R.H. (1981)
Patterns of mucin secretion in neoplastic and nonneoplastic diseases of the colon
Human pathology 12, 923-929
- 38 Mazier W.P., Bowman H.E., Sun K.M., Muldoon J P (1974)
Juvenile polyps of the colon and rectum
Dis Colon Rectum 17, 523
- 39 Monga G., Mazzucco G., Rossini F P. & Presti F. (1979)
Colorectal polyposis with mixed juvenile and adenomatous patterns
Virchows Archiv A 382, 355-360
- 40 Morson B.C (1974a)
The polyp-cancer sequence in the large bowel
Proc. Roy. Soc. Med. 67, 451-457
- 41 Morson B C (1974b)
Evolution of cancer of the colon and rectum
Cancer 34 845-849
- 42 Morson B.C. (1962)
Some peculiarities in the histology of intestinal polyps
Dis Colon Rectum 5, 337
- 43 Mughal S., M.I Filipe, J.R.Jass (1981)
A Comparative Ultrastructural Study of Hyperplastic and Adenomatous Polyps, Incidental and In Association with Colorectal Cancer
Cancer 48, 2746-2755

44. Rhatigan R.H. & Saffos R.O. (1979)
Mucosal hyperplasia in colonic diverticula
Histopathology 3, 153-160
45. Riddel R.H., B. Levin (1977)
Ultrastructure of the "transitional" mucosa adjacent to
large bowel carcinoma
Cancer 40, 2509-2522
46. Sachs L.
Statistische Methoden
Springer Verlag Berlin 5, 44-55
47. Saffos R.O. & Rhatigan R.M. (1977)
Benign (non-polypoid) mucosal changes adjacent to car-
cinomas of the colon
Human Pathology 8, 441-449
48. Sato E. (1974)
Adenomatous polyps of large intestine in autopsy and
surgical material
Gann 65, 295-306
49. Schettler G. (1980)
Innere Medizin Bd. II
Thieme Verlag Stuttgart 362
50. Spratt JS Jr., Ackerman LV (1962)
Small primary adenocarcinomas of the colon and rectum
JAMA 179: 337
51. Spratt JS Jr, Ackerman LV, Moyer CA (1958)
Relationship of polyps of the colon to colonic cancer
Ann Surg 148: 682
52. Stemmermann GN, Yatani R. (1973)
Diverticulosis and polyps of the large intestine: a
necropsy study of Hawaii Japanese
Cancer 31: 1260-1270
53. Siegenthaler, Hegglin (1980)
Differentialdiagnose Innerer Krankheiten
Thieme Verlag Stuttgart - New York
54. Taki Tadashi (1979)
Morphology and Histochemistry of large intestinal polyps
Acta Pathol. Jpn. 30 (3): 355-363
55. Wiebecke B., A. Brandts, Eder M. (1974)
Epithelial Proliferation and Morphogenesis of Hyper-
plastic, Adenomatous and Villous Polyps of the Human
Colon
Virchows Archiv 364, 35-49

LEBENS LAUF

- 6 Febr. 1957 geb. in Landshut/Ndb. als 3. Kind von
Norbert SCHYMA, geb. 24.11.22, Dipl. Ing. (FH)
und Edith SCHYMA, geb. Klinger 10.01.26, Hausfrau
- Sept. 1963 Eintritt in Volksschule St. Peter u. Paul
in Landshut
- Sept. 1967 Übertritt in das Hans Leinberger - Gymn. Landshut
- Mai 1976 Allgemeine Hochschulreife
- Juli 1976-
- Sept. 1977 Grundwehrdienst in Landshut
- Nov. 1977-
- Juni 1978 Pflegehelfer im Kreiskrankenhaus Landshut-Achdorf
- Juli 1978 Wiedereintritt in die Bundeswehr als Sanitäts-
offizieranwärter
- Okt. 1978 Immatrikulation an der Ludwig Maximilian -
Universität München
- Aug. 1980 Ärztliche Vorprüfung
- Aug. 1982 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Aug. 1983 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Okt. 1983 Beginn des " Praktischen Jahres " mit freiem
Fach Gynäkologie
- Nov. 1984 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Nov. 1984 Erhalt der Approbation
- Nov. 1984 Beginn der ärztlichen Tätigkeit im Bundeswehrkrankenhaus
München.

